



Intérêt de l'évaluation du statut immunitaire contre la rougeole des professionnels, présents et à venir, des établissements de santé : étude portant sur 1824 contrôles d'immunité anti-rougeoleuse réalisés dans le cadre de l'activité du service de médecine et santé au travail du Centre Hospitalier Universitaire de Nice

Christophe Garchery

► **To cite this version:**

Christophe Garchery. Intérêt de l'évaluation du statut immunitaire contre la rougeole des professionnels, présents et à venir, des établissements de santé : étude portant sur 1824 contrôles d'immunité anti-rougeoleuse réalisés dans le cadre de l'activité du service de médecine et santé au travail du Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Médecine humaine et pathologie. 2013. <dumas-01133072>

HAL Id: dumas-01133072

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01133072>

Submitted on 18 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 2013

N°

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : MÉDECINE DU TRAVAIL

**INTÉRÊT DE L'ÉVALUATION
DU STATUT IMMUNITAIRE CONTRE LA ROUGEOLE
DES PROFESSIONNELS, PRÉSENTS ET À VENIR,
DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ**

ÉTUDE PORTANT SUR 1 824 CONTRÔLES D'IMMUNITÉ ANTI-ROUGEOLEUSE
RÉALISÉS DANS LE CADRE DE L'ACTIVITÉ DU SERVICE DE MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL
DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 4 AVRIL 2013

PAR

M. Christophe GARCHERY

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Christophe CAPITAINE

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Christian PRADIER
Membres : Monsieur le Professeur Marc ALBERTINI
Monsieur le Professeur Pierre-Marie ROGER
Monsieur le Docteur Christophe CAPITAINE

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 2013

N°

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : MÉDECINE DU TRAVAIL

**INTÉRÊT DE L'ÉVALUATION
DU STATUT IMMUNITAIRE CONTRE LA ROUGEOLE
DES PROFESSIONNELS, PRÉSENTS ET À VENIR,
DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ**

ÉTUDE PORTANT SUR 1 824 CONTRÔLES D'IMMUNITÉ ANTI-ROUGEOLEUSE
RÉALISÉS DANS LE CADRE DE L'ACTIVITÉ DU SERVICE DE MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL
DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 4 AVRIL 2013

PAR

M. Christophe GARCHERY

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Christophe CAPITAINE

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Christian PRADIER
Membres : Monsieur le Professeur Marc ALBERTINI
Monsieur le Professeur Pierre-Marie ROGER
Monsieur le Docteur Christophe CAPITAINE

Serment médical

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au 1^{er} septembre 2012 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BENCHIMOL Daniel

Assesseurs

M. BOILEAU Pascal
M. HEBUTERNE Xavier
M. LEVRAUT Jacques

Conservateur de la bibliothèque

M. SCALABRE Grégory

Chef des services administratifs

Mme HIZEBRY Valérie

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DARCOURT Guy
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FREYCHET Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HARTE Michel
M. INGLESAKIS Jean-André
M. LALANNE Claude-Michel

M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAPALUS Philippe
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
M. EMILIOZZI Roméo
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIREE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

| | | |
|-----|------------------------|--|
| M. | BENCHIMOL Daniel | Chirurgie Générale (53.02) |
| M. | CAMOUS Jean-Pierre | Thérapeutique (48.04) |
| M. | DELLAMONICA Pierre | Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03) |
| M. | DESNUELLE Claude | Biologie Cellulaire (44.03) |
| Mme | EULLER-ZIEGLER Liana | Rhumatologie (50.01) |
| M. | FENICHEL Patrick | Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05) |
| M. | FUZIBET Jean-Gabriel | Médecine Interne (53.01) |
| M. | FRANCO Alain | Gériatrie et Biologie du vieillissement (53-01) |
| M. | GASTAUD Pierre | Ophthalmologie (55.02) |
| M. | GERARD Jean-Pierre | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02) |
| M. | GILSON Éric | Biologie Cellulaire (44.03) |
| M. | GRIMAUD Dominique | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| M. | HEBUTERNE Xavier | Nutrition (44.04) |
| M. | HOFMAN Paul | Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03) |
| M. | LACOUR Jean-Philippe | Dermato-Vénéréologie (50.03) |
| Mme | LEBRETON Élisabeth | Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04) |
| M. | ORTONNE Jean-Paul | Dermato-Vénéréologie (50.03) |
| M. | PRINGUEY Dominique | Psychiatrie d'Adultes (49.03) |
| M. | SANTINI Joseph | O.R.L. (55.01) |
| M. | THYSS Antoine | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02) |
| M. | VAN OBBERGHEN Emmanuel | Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01) |

PROFESSEURS PREMIÈRE CLASSE

| | | |
|-----|------------------------|---|
| M. | AMIEL Jean | Urologie (52.04) |
| M. | BATT Michel | Chirurgie Vasculaire (51.04) |
| M. | BERARD Etienne | Pédiatrie (54.01) |
| M. | BERNARDIN Gilles | Réanimation Médicale (48.02) |
| M. | BOILEAU Pascal | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02) |
| M. | BONGAIN André | Gynécologie-Obstétrique (54.03) |
| Mme | CRENESSE Dominique | Physiologie (44.02) |
| M. | DARCOURT Jacques | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01) |
| M. | DE PERETTI Fernand | Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01) |
| M. | DRICI Milou-Daniel | Pharmacologie Clinique (48.03) |
| M. | ESNAULT Vincent | Néphrologie (52-03) |
| M. | GIBELIN Pierre | Cardiologie (51.02) |
| M. | GUGENHEIM Jean | Chirurgie Digestive (52.02) |
| M. | HASSEN KHODJA Reda | Chirurgie Vasculaire (51.04) |
| Mme | ICHAÏ Carole | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| M. | LONJON Michel | Neurochirurgie (49.02) |
| M. | MARQUETTE Charles-Hugo | Pneumologie (51.01) |
| M. | MARTY Pierre | Parasitologie et Mycologie (45.02) |
| M. | MICHIELS Jean-François | Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03) |
| M. | MOUNIER Nicolas | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02) |
| M. | MOUROUX Jérôme | Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03) |
| M. | PADOVANI Bernard | Radiologie et Imagerie Médicale (43.02) |
| M. | PAQUIS Philippe | Neurochirurgie (49.02) |
| Mme | PAQUIS Véronique | Génétique (47.04) |
| M. | QUATREHOMME Gérald | Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03) |
| M. | RAUCOULES-AIME Marc | Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| Mme | RAYNAUD Dominique | Hématologie (47.01) |
| M. | ROBERT Philippe | Psychiatrie d'Adultes (49.03) |
| M. | ROSENTHAL Eric | Médecine Interne (53.01) |
| M. | SCHNEIDER Stéphane | Nutrition (44.04) |
| M. | TRAN Albert | Hépatogastroentérologie (52.01) |

PROFESSEURS DEUXIÈME CLASSE

| | | |
|------|---------------------------|---|
| M. | ALBERTINI Marc | Pédiatrie (54.01) |
| Mme | ASKENAZY-GITTARD Florence | Pédopsychiatrie (49.04) |
| M. | BAHADORAN Philippe | Cytologie et Histologie (42.02) |
| M. | BAQUE Patrick | Anatomie-Chirurgie Générale (42.01) |
| Mme | BLANC-PEDEUTOUR Florence | Cancérologie-Génétique (47.02) |
| M. | BOUTTE Patrick | Pédiatrie (54.01) |
| Mlle | BREUIL Véronique | Rhumatologie (50.01) |
| M. | CANIVET Bertrand | Médecine Interne (53.01) |
| M. | CARLES Michel | Anesthésiologie réanimation (48.01) |
| M. | CASSUTO Jill-Patrice | Hématologie et Transfusion (47.01) |
| M. | CASTILLO Laurent | O.R.L. (55.01) |
| M. | CHEVALLIER Patrick | Radiologie et Imagerie Médicale (43.02) |
| M. | DUMONTIER Christian | Chirurgie Plastique (50.04) |
| M. | FERRARI Émile | Cardiologie (51.02) |
| M. | FERRERO Jean-Marc | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02) |
| M. | FOURNIER Jean-Paul | Thérapeutique (48-04) |
| M. | FREDENRICH Alexandre | Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04) |
| Mlle | GIORDANENGO Valérie | Bactériologie-Virologie (45.01) |
| M. | GUERIN Olivier | Gériatrie (48.04) |
| M. | HANNOUN-LEVI Jean-Michel | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02) |
| M. | JOURDAN Jacques | Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03) |
| M. | LEVRAUT Jacques | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01) |
| M. | PASSERON Thierry | Dermato-Vénéréologie (50-03) |
| M. | PRADIER Christian | Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01) |
| M. | ROGER Pierre-Marie | Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03) |
| M. | ROHRLICH Pierre | Pédiatrie (54.01) |
| M. | RUIMY Raymond | Bactériologie-virologie (45.01) |
| M. | SADOUL Jean-Louis | Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04) |
| M. | STACCINI Pascal | Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04) |
| M. | THOMAS Pierre | Neurologie (49.01) |
| M. | TROJANI Christophe | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02) |
| M. | VENISSAC Nicolas | Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03) |

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

| | | |
|----|-----------------------|-------------------|
| M. | SAUTRON Jean-Baptiste | Médecine Générale |
|----|-----------------------|-------------------|

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|------------------------------|--|
| Mme ALUNNI-PERRET Véronique | Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03) |
| M. BENIZRI Emmanuel | Chirurgie Générale (53.02) |
| M. BENOLIEL José | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01) |
| Mme BERNARD-POMIER Ghislaine | Immunologie (47.03) |
| M. BREAUD Jean Chirurgie | Infantile (54.02) |
| Mme BUREL-VANDENBOS Fanny | Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03) |
| M. DELOTTE Jérôme | Gynécologie-Obstétrique (54.03) |
| M. DOGLIO Alain | Bactériologie-Virologie (45.01) |
| Mme DONZEAU Michèle | Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05) |
| M. FOSSE Thierry | Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01) |
| M. FRANKEN Philippe | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01) |
| M. GARRAFFO Rodolphe | Pharmacologie Fondamentale (48.03) |
| M. GIUDICELLI Jean | Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01) |
| Mme HINAULT Charlotte | Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01) |
| Mlle LANDRAUD Luce | Bactériologie-Virologie (45.01) |
| Mme LEGROS Laurence | Hématologie et Transfusion (47.01) |
| M. MAGNE Jacques | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01) |
| Mme MAGNIE Marie-Noëlle | Physiologie (44.02) |
| Mme MUSSO-LASSALLE Sandra | Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03) |
| M. NAÏMI Mourad | Biochimie et Biologie moléculaire (44.01) |
| M. PHILIP Patrick | Cytologie et Histologie (42.02) |
| Mme POMARES Christelle | Parasitologie et Mycologie (45.02) |
| Mlle PULCINI Céline | Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03) |
| M. ROUX Christian | Rhumatologie (50.01) |
| M. TESTA Jean | Épidémiologie-Économie de la Santé et Prévention (46.01) |
| M. TOULON Pierre | Hématologie et Transfusion (47.01) |

PROFESSEURS ASSOCIÉS

| | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| M. DIOMANDE Mohenou Isidore | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| M. HOFLIGER Philippe | Médecine Générale |
| Mme POURRAT Isabelle | Médecine Générale |
| Mme KLEEFIELD Sharon | Médecine Légale |

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

| | |
|------------------|-------------------|
| M. GARDON Gilles | Médecine Générale |
| M. PAPA Michel | Médecine Générale |

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

| | |
|------------------------------|-----------------------------------|
| M. BERTRAND François | Médecine Interne |
| M. BROCKER Patrice | Médecine Interne Option Gériatrie |
| M. CHEVALLIER Daniel | Urologie |
| Mme FOURNIER-MEHOUS Manuella | Médecine Physique et Réadaptation |
| M. MAGNE Jacques | Biophysique |
| M. QUARANTA Jean-François | Santé Publique |

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Christian PRADIER

Membres : Monsieur le Professeur Marc ALBERTINI

Monsieur le Professeur Pierre-Marie ROGER

Monsieur le Docteur Christophe CAPITAINE

Remerciements

À notre Président du jury,

Monsieur le Professeur Christian PRADIER

Nous le remercions de nous faire l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Qu'il soit assuré de notre profond respect.

À nos juges,

Monsieur le Professeur Marc ALBERTINI

Nous le remercions d'avoir accepté de juger notre travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse considération.

Monsieur le Professeur Pierre-Marie ROGER

Nous le remercions de s'intéresser à ce travail.

Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur Christophe CAPITAINÉ

Nous le remercions chaleureusement pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée pour ce travail et pour l'enseignement clairvoyant qu'il nous a prodigué avec patience au cours de ces années.

Qu'il soit assuré de toute notre gratitude.

Nous exprimons nos plus sincères remerciements à tous ceux qui nous ont aidé dans l'élaboration de ce travail et plus particulièrement :

À Messieurs les Docteurs Christophe CAPITAINE, Yves GAGET et Nicolas COULLAUD.

À Mesdames Bernadette PRIORIS, Sandrine LEMAÎTRE, Mireille PINOTEAU et Joëlle HÉRY.

À Mesdames Geneviève RAVASSO, Françoise BARBIER, Brigitte CORDIER, Marie-Josée BARRALIS et Monsieur Maurice AUBERT.

À Monsieur Guillaume GARCHERY pour sa contribution à l'analyse statistique des données et son soutien sans condition.

À Mademoiselle Laurence PAOLETTI pour la réalisation des schémas.

Cette thèse est dédiée à :

Monsieur le Professeur Guy LLORCA dont l'enseignement et les ouvrages attisent l'étincelle des vocations.

À tous les miens.

À Constance, pour l'éternelle lune de miel.

À Gauthier, Margot, Héloïse, Valentin et Apolline qui font ma joie.

À Guillaume, Lorraine, Clément, Quentin, Martial, Constance et Blandine à qui je pense souvent malgré la distance.

À Pascal et Sophie qui donnent sans compter.

À mes amis.

Résumé

Intérêt de l'évaluation du statut immunitaire contre la rougeole des professionnels, présents et à venir, des établissements de santé : étude portant sur 1 824 contrôles d'immunité anti-rougeoleuse réalisés dans le cadre de l'activité du service de médecine et santé au travail du Centre Hospitalier Universitaire de Nice.

INTRODUCTION

La littérature décrit des formes subcliniques de rougeole dont la fréquence serait conséquente dans les populations où est maintenue une couverture vaccinale suboptimale. Ces formes subcliniques participeraient à la circulation du virus de la rougeole (VR).

En 2008, a débuté en France une phase de recrudescence de la rougeole. La fréquence des cas sévères et des complications a entraîné une augmentation du nombre de cas hospitalisés.

Dans ce contexte, le personnel hospitalier, du fait de son activité professionnelle, est probablement plus exposé au VR que la population générale.

MÉTHODE

Nous avons analysé les résultats de 1 824 sérologies de rougeole réalisées chez des agents hospitaliers qui n'avaient pas satisfait aux recommandations vaccinales (RV-).

RÉSULTATS

La séroprévalence de la rougeole est très élevée chez les agents RV- : 95,6%. Elle augmente significativement avec l'ancienneté dans l'établissement.

La séroprévalence chez les soignants RV- nés avant 1980, les seuls ciblés par les recommandations vaccinales professionnelles, est de 97,9%.

La séroprévalence des agents RV- nés après 1980 est de 93,1%.

Il n'y a pas de différence significative de séroprévalence entre les soignants et les autres, ni selon le genre ou le pôle d'affectation.

DISCUSSION

La forte corrélation entre l'ancienneté et l'âge ne permet pas de dire dans quelle mesure le temps d'exposition est responsable de l'augmentation de séroprévalence observée.

Malgré l'absence de recommandations vaccinales professionnelles ciblant les non-soignants nés avant 1980 ou l'ensemble des agents nés après 1980, le risque d'exposition professionnelle à la rougeole en milieu hospitalier ne peut être ignoré par le médecin du travail.

En conséquence l'attitude qui semble la plus raisonnable, chez ces agents hospitaliers RV-, est la réalisation systématique d'une sérologie préalable à une recommandation éventuelle de vaccination. De même, c'est l'attitude qui paraît également raisonnable pour les soignants RV- nés avant 1980 du fait de leur forte séropositivité.

MOTS CLÉS : virus de la rougeole, calendrier vaccinal, exposition professionnelle, sérologie.

Abstract

Interest in the evaluation of the immune status against measles among professionals, present and future, of health care facilities : study of 1,824 measles immunity checks carried out as part of the Nice Teaching Hospital's Occupational Health and Medicine service work.

INTRODUCTION

The literature describes certain subclinical forms of measles that could be rather frequent in populations with a suboptimal vaccination cover. These subclinical forms could contribute to the dissemination of the measles virus (MV).

In France, there has been a resurgence of measles outbreaks since 2008. The severity and complications of many cases have led to an increased number of hospitalisations. This situation means that hospital staff are probably more exposed occupationally to the MV than the general population.

METHOD

We analysed the results of 1,824 serological tests for measles carried out on hospital staff who had failed to comply with the vaccination recommendations (VR⁻).

FINDINGS

Measles seroprevalence was very high in VR⁻ staff: 95.6%. It increased significantly with the number of years spent in the institution.

In VR⁻ clinical staff born before 1980 (specifically targeted by the occupational vaccination recommendations), seroprevalence reached 97.9%.

The seroprevalence of VR⁻ hospital staff born after 1980 was 93.1%.

There was no significant difference in seroprevalence between clinical and other hospital staff, neither in terms of gender, nor in terms of the post held.

DISCUSSION

The major correlation between age and seniority does not allow us to determine whether exposure duration is responsible for the increased seroprevalence observed.

Despite the absence of occupational vaccination recommendations aimed at non-clinical hospital staff born before 1980 or targeting all hospital staff born after 1980, occupational physicians can not ignore this risk of occupational exposure to measles in hospital.

Consequently, the most reasonable attitude would be to systematically submit VR⁻ hospital staff to serological testing for measles, prior to any possible recommendation of vaccination. Similarly, given the high number of positive serology results in VR⁻ clinical staff born before 1980, the latter should benefit from the same approach.

MESH TERMS : Measles virus, Immunization Schedule, Occupational Exposure, Serology.

Sommaire

| | |
|--|----|
| Serment médical | 2 |
| Liste des professeurs à la Faculté de Médecine de Nice | 3 |
| Composition du jury | 7 |
| Remerciements | 8 |
| Résumé | 10 |
| <i>Abstract</i> | 11 |
| Abréviations | 16 |
| Introduction | 19 |
| I. Rougeole : synthèse des connaissances | 20 |
| A. Virus de la rougeole | 21 |
| A.1. Taxinomie | 21 |
| A.1.1. Famille des Paramyxoviridae | 21 |
| A.1.2. Genre Morbillivirus | 22 |
| A.2. Description succincte du VR | 23 |
| A.3. Caractérisation du VR | 25 |
| A.3.1. Découverte | 25 |
| A.3.2. Caractérisation par la biologie moléculaire..... | 25 |
| A.4. Diversité génétique mais unicité antigénique | 25 |
| B. Infection morbilleuse | 27 |
| B.1. Épidémiologie | 27 |
| B.1.1. Réservoir | 27 |
| B.1.2. Rythme..... | 28 |
| B.1.3. Modalités de contamination | 29 |
| B.2. Clinique..... | 31 |
| B.2.1. Phase d'incubation..... | 31 |

| | |
|---|-----------|
| Sommaire | 13 |
| B.2.2. Phase d'invasion..... | 31 |
| B.2.3. Phase éruptive | 33 |
| B.2.4. Période de contagiosité | 35 |
| B.3. Complications | 37 |
| B.3.1. Complications liées aux surinfections | 37 |
| B.3.2. Complications liées au VR lui-même : | 37 |
| B.3.3. Chez la femme enceinte..... | 39 |
| B.4. Immunité acquise | 40 |
| B.5. Examens biologiques diagnostiques | 40 |
| B.5.1. Examens réalisés sur les prélèvements sanguins | 41 |
| B.5.2. Examens réalisés sur les autres liquides biologiques | 43 |
| B.5.3. Diagnostic salivaire | 43 |
| B.6. Traitement..... | 45 |
| C. Vaccination anti-rougeoleuse | 46 |
| C.1. Espoir d'un <i>monde sans rougeole</i> | 46 |
| C.2. Modèle d'élimination de la rougeole : les grands principes | 47 |
| C.2.1. Nombre de reproduction de base R_0 de la rougeole | 47 |
| C.2.2. Détermination du taux d'immunité optimal | 48 |
| C.2.3. Détermination de la couverture vaccinale | 50 |
| C.3. Vaccins anti-rougeoleux | 53 |
| C.3.1. Différents vaccins disponibles en France | 53 |
| C.3.2. Efficacité vaccinale | 53 |
| C.3.3. Contre-indications..... | 54 |
| C.3.4. Effets secondaires | 55 |
| C.4. Entérocolite autistique ou maladie de Wakefield..... | 57 |
| D. Vue d'ensemble de la rougeole dans le monde et en France..... | 59 |
| D.1. Rôle de l'OMS dans la lutte contre la rougeole | 59 |

| | |
|--|-----------|
| Sommaire | 14 |
| D.2. À l'échelle mondiale : la rougeole de 2000 à 2010 | 60 |
| D.2.1. Évolution de la couverture vaccinale de la 1 ^{re} dose dans le monde | 60 |
| D.2.2. Évolution du nombre de cas et de l'incidence mondiale | 60 |
| D.2.3. Évolution de la mortalité liée à la rougeole dans le monde | 61 |
| D.3. À l'échelle des régions OMS : la rougeole de 2000 à 2010 | 62 |
| D.4. Rougeole : expérience française..... | 62 |
| D.4.1. Historique des modalités de surveillance de la rougeole en France | 63 |
| D.4.2. Historique des recommandations vaccinales en France | 66 |
| D.4.3. Estimations de la CV en France | 68 |
| D.4.4. Incidence | 74 |
| D.4.5. Caractéristiques épidémiologiques de l'épidémie | 76 |
| E. Conséquences d'une CV suboptimale | 79 |
| E.1. Lune de miel | 79 |
| E.2. Lune de miel prolongée | 79 |
| E.3. Lune de l'absinthe..... | 80 |
| E.3.1. Flambées épidémiques..... | 81 |
| E.3.2. Immunité et la loi du tout ou rien | 82 |
| E.3.3. Problèmes soulevés par la lune de l'absinthe | 88 |
| II. Étude | 89 |
| A. Présentation de l'étude..... | 90 |
| A.1. Problématique..... | 90 |
| A.2. Objectifs | 90 |
| A.3. Hypothèses..... | 91 |
| B. Matériel et méthodes..... | 92 |
| B.1. Présentation succincte du CHU de Nice..... | 92 |
| B.2. Sources des données de l'étude | 92 |

| | |
|--|-----|
| Sommaire | 15 |
| B.3. Définition de la population étudiée | 94 |
| B.3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion..... | 94 |
| B.3.2. Population finale étudiée..... | 96 |
| B.4. Définition des facteurs étudiés..... | 97 |
| B.5. Analyse statistique..... | 99 |
| C. Résultats | 100 |
| C.1. Analyse descriptive | 100 |
| C.1.1. Caractéristiques de la population | 100 |
| C.1.2. Répartition des effectifs..... | 101 |
| C.1.3. Comparaison des caractéristiques de la population | 103 |
| C.2. Résultats sérologiques..... | 104 |
| C.2.1. Pour l'ensemble de la population étudiée | 104 |
| C.2.2. Pour les agents à l'embauche..... | 107 |
| C.2.3. Pour les agents ayant un an ou plus d'ancienneté : les anciens..... | 108 |
| C.2.4. Pour les soignants ciblés par les recommandations professionnelles..... | 110 |
| C.3. Analyse corrélative | 111 |
| C.3.1. Influence de l'ancienneté..... | 111 |
| C.3.2. Sérologie en fonction de la décennie de naissance..... | 114 |
| C.3.3. Corrélation entre groupes décennaux de naissance et degrés d'ancienneté.. | 116 |
| D. Discussion | 119 |
| Conclusion | 123 |
| Glossaire..... | 125 |
| Bibliographies..... | 127 |
| Annexes..... | 136 |

ABRÉVIATIONS

Ac : anticorps

AFR : Région Africaine de l'OMS

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMR : Région des Amériques

AMS : Assemblée Mondiale de la Santé

ARN : acide ribonucléique

ARNm : acide ribonucléique messenger

ASH qualifié : Agent de Service Hospitalier qualifié

AVS : activités de vaccination supplémentaires

CDC : Center of Disease Control

CERFA : Centre d'Enregistrement et de Révision des Formulaires Administratifs

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHUN : Centre Hospitalier Universitaire de Nice

CNR : Centre National de Référence

CV : couverture vaccinale

CV1 : couverture vaccinale de la première dose

CV2 : couverture vaccinale de la deuxième dose

DDASS : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales

DDN : date de naissance

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

EMR : Région de l'Est Méditerranéen de l'OMS

EUR : Région Européenne de l'OMS

FDA : Food and Drug Administration

FPH : Fonction Publique Hospitalière

GCS : Groupement de Coopération Sanitaire

GMC : General Medical Council

HA : hémagglutinine

HHV : human herpes virus

hMPV : *human metapneuvirus*

Ig : immunoglobuline

IgG : immunoglobuline de type G

IgM : immunoglobuline de type M

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IUFC : Institut Universitaire de la Face et du Cou

MDO : maladie à déclaration obligatoire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : polymerase chain reaction

PESS : panencéphalite sclérosante subaiguë ou encéphalite de Von Bogaert
ou leucoencéphalite subaiguë sclérosante

PRNT : Plaque Reduction Neutralisation Test

R0 : nombre de reproduction de base

RIME : répertoire interministériel des métiers de l'État

ROR : vaccin trivalent pour les valences rougeole, oreillons et rubéole

RS : Réseau Sentinelles

RV : recommandations vaccinales (en ce qui concerne la rougeole)

RV+ : ayant satisfait aux recommandations vaccinales

RV- : n'ayant pas satisfait aux recommandations vaccinales

SEAR : Région du Sud-Est Asiatique de l'OMS

SNC : système nerveux central

UI : Unité Internationale

VMMI : vaccine-modified measles infections

VR : virus de la rougeole

VRS : virus respiratoire syncytial

WPR : Région du Pacifique Ouest de l'OMS

INTRODUCTION

Très fréquente avant l'ère vaccinale, la rougeole a vu son incidence fortement diminuer dans les années qui ont suivi la généralisation de la vaccination en France (1).

Mais depuis 2008, les flambées épidémiques qui ont sévi semblent avoir signifié le début d'une phase de recrudescence (2).

L'augmentation du nombre de cas au cours de ces dernières années a fait repousser à 2015 l'objectif d'élimination de la rougeole initialement prévu pour 2010 (3).

Par ailleurs la fréquence des complications nécessitant une hospitalisation conduit à penser que cette recrudescence peut avoir des répercussions sur la santé des professionnels des établissements de santé, du fait d'une plus grande exposition au virus de la rougeole (1,2).

Ce travail porte sur l'intérêt de l'évaluation du statut immunitaire contre la rougeole des agents hospitaliers, présents et à venir, dans le cadre de la prévention du risque nosocomial auquel ils sont ou vont être exposés. Il repose sur une étude descriptive transversale réalisée à partir des données recueillies au cours de l'activité du service de médecine et de santé au travail du Centre Hospitalier Universitaire de Nice.

I. ROUGEOLE :

SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES

A. Virus de la rougeole

A.1. Taxinomie

L'agent pathogène de la rougeole est un virus. Le virus de la rougeole (VR) est une espèce du genre *Morbillivirus*, de la sous-famille des *Paramyxovirinae*, de la famille des *Paramyxoviridae*, de l'ordre des *Mononegavirales* (4).

A.1.1. Famille des Paramyxoviridae

Cette famille regroupe de nombreux virus pathogènes pour l'Homme parmi lesquels le virus respiratoire syncytial (VRS) humain, le métapneumovirus humain (hMPV), les virus parainfluenzae, le virus des oreillons (tableau 1).

| sous-famille | genre | membres |
|-----------------|-------------------|---|
| Pneumovirinae | Pneumovirus | VRS humain |
| | Metapneumovirus | hMPV |
| Paramyxovirinae | Aquaparamyxovirus | paramyxovirus du saumon atlantique |
| | Avulavirus | virus de la maladie de Newcastle |
| | Ferlavirus | paramyxovirus Fer-de-Lance |
| | Respirovirus | virus parainfluenzae humains 1 et 3 |
| | Rubulavirus | virus des oreillons |
| | Henipavirus | virus hendra |
| | Morbillivirus | virus de la rougeole |
| | | CDV virus de la maladie de Carré |
| | | PPRV virus de la peste des petits ruminants |
| | | RPV virus de la peste bovine |
| | | morbillivirus des cétacés |
| | | virus de la maladie de Carré du phoque |

Tableau 1 : classification des virus de la famille des Paramyxoviridae (en rouge sur fond vert les espèces pathogènes pour l'Homme, liste exhaustive des espèces du genre *Morbillivirus*).

A.1.2. Genre *Morbillivirus*

Le VR a pour particularité d'être le seul virus du genre *Morbillivirus* pathogène pour l'Homme. De ce fait il est parfois abusivement appelé "le Morbillivirus" dans la littérature médicale.

En réalité il existe d'autres virus du genre *Morbillivirus* dont certains sont pathogènes pour d'autres espèces parmi les cétacés, les ruminants ou les carnivores.

Parmi les *Morbillivirus*, le VR est le plus proche phylogénétiquement du virus de la peste bovine avec lequel il a un ancêtre commun (figure 1) (5).

Le VR a pu franchir la barrière d'espèce quand les êtres humains ont vécu en communautés à proximité du bétail. Ces conditions ont été réunies après la révolution néolithique, lorsque les hommes se sont sédentarisés, privilégiant l'élevage et l'agriculture à la vie nomade de chasse et de cueillette.

La rougeole sévit dans la population humaine depuis 5 000 à 10 000 ans (6).

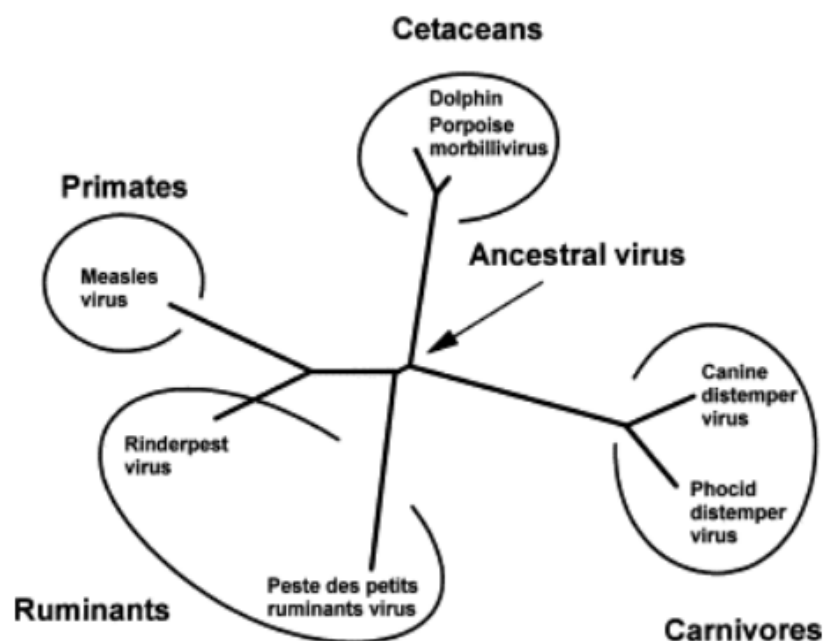


Figure 1 : relations phylogénétiques entre les différents Morbillivirus d'après Barret, 1999 (5) (la longueur des branches est proportionnelle aux différences de mutations entre les virus et l'hypothétique ancêtre commun qui existait à l'embranchement).

A.2. Description du VR

Comme tout virus, le VR ne peut se multiplier en dehors d'une cellule hôte.

Le VR est un virus à acide ribonucléique (ARN) monocaténaire de polarité négative. La particule virale ou virion, d'un diamètre moyen de 180 nm, est composée d'une enveloppe qui contient des nucléocapsides protégeant le génome (schéma 1).

L'enveloppe virale dérive des composants de la membrane de la cellule hôte. Deux glycoprotéines sont insérées dans l'enveloppe, l'hémagglutinine (HA) et la protéine de fusion (F), qui jouent un rôle déterminant dans la pathogénicité du virus.

HA permet la reconnaissance et la *fixation* à la cellule cible et F intervient dans la pénétration cellulaire.

Lorsque F est synthétisée et exprimée à la surface de la cellule hôte, elle peut entraîner la fusion de cette dernière avec les cellules adjacentes conduisant ainsi à la formation d'une cellule géante multinuclée appelée syncytium. Les ribosomes de plusieurs cellules fusionnées pourront alors être utilisés pour la réplication virale (7).

La cohésion de la particule virale est assurée par la protéine de matrice M qui, située à la face interne de l'enveloppe, a une forte affinité avec les nucléocapsides. Ces dernières protègent le génome viral où il est étroitement associé à la nucléoprotéine N.

Composé d'environ 16 000 nucléotides, le génome est sous la forme d'un simple brin d'ARN dont les gènes seront transcrits en ARN messagers (ANRm), traduits ensuite en protéines virales par les ribosomes de la cellule hôte.

La transcription est assurée par le complexe enzymatique viral comportant la nucléoprotéine N, la phosphoprotéine P et la protéine *large* L. Ce complexe a une activité ARN polymérase ARN-dépendante (8).

Chacun des 6 gènes du VR code pour une protéine virale, sauf le gène P qui code aussi pour 3 autres protéines virales : C, V et R.

Bien que les mécanismes intimes du VR ne soient pas tous dévoilés, ces protéines ne semblent pas jouer de rôle direct dans la structure virale ni dans le cycle de réplication. Cependant, elles

faciliteraient la multiplication virale en perturbant les voies de signalisation immunitaire, ce qui expliquerait l'immunodépression observée lors de l'infection morbilleuse (9).

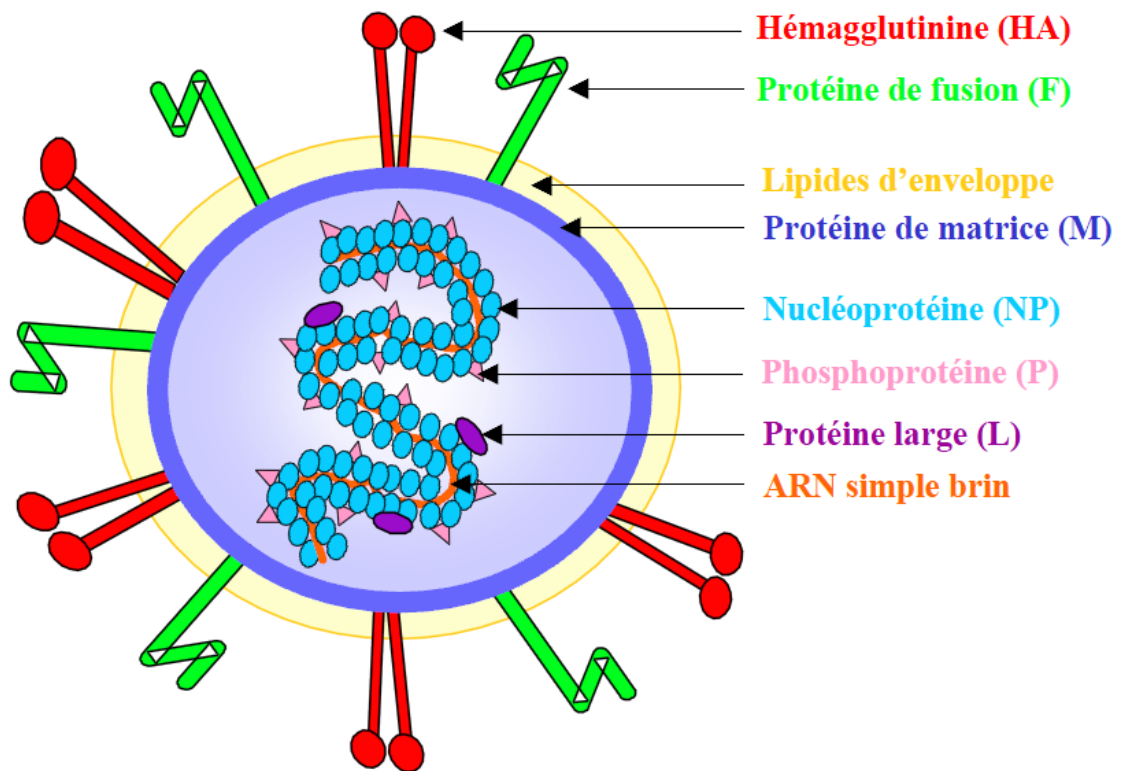


Schéma 1 : représentation schématique d'une particule virale du VR d'après Marie, 2002 (8).

A.3. Caractérisation du VR

A.3.1. Découverte

Enders et Peebles isolent le VR pour la première fois en 1954 en inoculant des cultures de cellules de rein humain avec le sang d'un enfant malade. La souche virale ainsi isolée a été baptisée Edmonston du nom de l'enfant atteint de rougeole (10).

A.3.2. Caractérisation par la biologie moléculaire

Même si les Paramyxoviridae sont relativement stables, le taux de mutation du VR, estimé entre 10^{-4} et 10^{-3} par nucléotide et par an, est à l'origine d'une variabilité génétique (11).

Les progrès en biologie moléculaire ont permis de caractériser de nombreux génotypes, sous-génotypes et séquences génomiques utilisés pour différencier les VR sauvages.

Plus de 8 000 séquences nucléotidiques sont recensées dans une base de données de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ces informations sont utilisées pour le suivi épidémiologique des souches sauvages du VR (12).

A.4. Diversité génétique mais unicité antigénique

Malgré la variabilité génétique, il est communément admis par la communauté scientifique que l'immunisation acquise par la vaccination ou lors d'une infection morbilleuse reste efficace lorsque l'individu rencontre un nouveau type de VR (13,14).

L'argument avancé est que même s'il existe des mutations à l'origine de variations dans la composition des protéines virales, ces variations ne modifient pas ou peu les épitopes qui sont associés aux domaines fonctionnels (15).

Le VR est ainsi communément considéré comme un virus monospécifique, unique et stable par rapport à l'immunité acquise :

« Mutations in the measles virus genome have not reduced the protective immunity induced by measles vaccines [...] measles virus remains a monotypic virus for which protective immunity is induced by vaccine strains first isolated in the 1950's¹ (14). »

« RNA viruses typically have high mutation rates [...]. However, measles virus is thought to be an antigenically monotypic virus². (13) »

La découverte d'un nouveau génotype de VR qui circulait entre 1993 et 1994 en République Populaire de Chine illustre ce raisonnement. L'immunité post-vaccinale est restée efficace même si les gènes de l'hémagglutinine et de la nucléoprotéine de ce nouveau génotype de VR présentaient une dissemblance de 7% par rapport à ceux des VR connus jusqu'alors (16).

¹ « Les mutations du génome du virus de la rougeole n'ont pas réduit l'immunité protectrice conférée par la vaccination [...] le virus de la rougeole reste un virus monotypique pour lequel l'immunité protectrice est induite par la souche vaccinale isolée pour la première fois dans les années 1950. » (traduit par l'auteur)

² « Les virus à ARN ont typiquement un fort taux de mutation [...]. Cependant, le virus de la rougeole est antigéniquement considéré comme un virus. » (traduit par l'auteur)

B. Infection morbilleuse

B.1. Épidémiologie

B.1.1. Réservoir

Le terme réservoir désigne le milieu écologique dans lequel un agent pathogène peut subsister.

Le réservoir peut être situé dans l'environnement ou être défini par une ou plusieurs espèces animales.

B.1.1.1. Environnement

Le VR est sensible à la chaleur, à la lumière et à la plupart des désinfectants (17).

C'est sous forme d'aérosol qu'il reste infectieux le plus longtemps, cependant sa fragilité ne lui permet pas de survivre plus de quelques heures dans l'environnement.

Il n'existe donc pas de réservoir environnemental du VR.

B.1.1.2. Espèces animales, population humaine

Le VR peut infecter des primates non-humains (18). L'infection morbilleuse de ces primates sert d'ailleurs de modèle physiopathologique afin de préciser les mécanismes intimes de la maladie (19).

Une enquête sérologique réalisée en 2006 a révélé la présence d'anticorps (Ac) anti-rougeoleux sériques chez tous les singes *Macaca mulatta* du temple de Swoyambhu (Katmandou) testés (20). Ceci pourrait amener à penser que ces singes peuvent constituer un réservoir.

Cependant, pour que le VR soit maintenu dans une population, celle-ci doit atteindre une taille critique et avoir un certain taux de renouvellement.

En effet, étant donné que la rougeole confère une immunité protectrice et durable et que sa contagiosité est forte, le nombre de sujets réceptifs d'une population de petite taille s'épuise

rapidement, limitant de fait la circulation virale (21). Seules des populations de plusieurs centaines de milliers de personnes avec plus de 5 000 à 10 000 naissances par an, qui seront autant de nouvelles personnes réceptives, réunissent les conditions nécessaires au maintien de la circulation du VR (6).

Les populations de primates non-humains, ne regroupant au mieux que quelques centaines d'individus, ne peuvent donc pas servir de réservoirs.

En très grande majorité les infections morbilleuses qui surviennent dans ces populations sont probablement le plus souvent dues à des transmissions de l'Homme à l'animal plutôt qu'à des transmissions entre primates non-humains.

En l'absence de réservoir environnemental ou animal, la population humaine est le seul réservoir du VR.

B.1.2. Rythme

B.1.2.1. Lorsque la rougeole était endémique

Dans les régions tempérées, lorsque la rougeole était endémique, l'âge moyen des infections morbilleuses se situait entre 4 et 7 ans. Plus de 90% des individus avaient été infectés avant l'âge de 10 ans (21,22).

Des recrudescences saisonnières et des recrudescences cycliques étaient observées (13,23).

i. Recrudescences saisonnières :

Ces recrudescences se manifestaient par des pics d'incidence à la fin de l'hiver et au début du printemps. Ces pics étaient probablement dus à la conjonction de facteurs favorables lors de cette période (facteurs sociaux tels qu'une augmentation des contacts interhumains, facteurs environnementaux tels qu'une diminution du degré d'hygrométrie favorisant le mode de transmission par inhalation).

ii. Recrudescences épidémiques cycliques :

Des vagues épidémiques intervenaient tous les 2 à 5 ans et étaient la conséquence de l'accumulation de personnes réceptives parmi les nouvelles cohortes de naissances. Elles s'estompaient lorsque le nombre de personnes réceptives diminuait du fait de la rougeole.

B.1.2.2. Pendant l'ère vaccinale

L'introduction de la vaccination a modifié le profil épidémiologique de la rougeole conformément aux prévisions établies par les modèles épidémiologiques (24).

Plus la couverture vaccinale (CV) s'étend :

- plus l'incidence diminue ;
- plus les recrudescences saisonnières s'estompent (25) ;
- plus la périodicité des épidémies s'allonge jusqu'à devenir imprévisible (26) ;
- plus l'âge de distribution des cas augmente (13).

B.1.3. Modalités de contamination

Il n'existe ni vecteur ni hôte intermédiaire qui interviendrait dans la transmission du VR. Cette transmission est donc strictement interhumaine.

Nous évoquons ici 4 modalités de transmission : par inhalation, par contact, par ingestion et par inoculation. La transmission materno-fœtale sera abordée dans le chapitre dédié aux complications.

B.1.3.1. Transmission par inhalation : la voie aéroportée

Les virions excrétés dans les sécrétions respiratoires d'un malade contagieux peuvent être disséminés dans des gouttelettes respiratoires ou dans des particules en aérosol et contaminer un sujet réceptif lors de leur inhalation (17).

i. Contact direct via les gouttelettes respiratoires

Des gouttelettes sont émises par le patient contagieux lors des efforts de toux, lors du mouchage ou même lors de la phonation. La grande taille de ces gouttelettes ($>5 \mu\text{m}$) limite leur projection à une distance inférieure à 1 m.

La contamination a lieu lors de leur inhalation par dépôt de ces gouttelettes sur les muqueuses des voies aériennes supérieures.

Ce mode de transmission est le plus fréquent pour le VR, il nécessite un contact direct avec un patient contagieux.

ii. Contact indirect via les noyaux de condensation sous forme d'aérosol

Les gouttelettes respiratoires, en s'asséchant, deviennent des particules plus petites ($<5 \mu\text{m}$) restant en suspension dans l'air sous forme d'aérosol. Ces noyaux de condensation peuvent circuler sur une plus grande distance.

Leur formation est favorisée par une atmosphère chaude et sèche qui accélère la dessiccation des gouttelettes respiratoires. Les particules virales contenues dans les noyaux de condensation sont mieux protégées de l'environnement et restent infectieuses plus longtemps.

La transmission par aérosol peut ainsi être différée, expliquant que des lieux puissent rester contagieux jusqu'à 2 heures après le passage de personnes malades (27).

B.1.3.2. Transmission par contact et ingestion : les voies matérioportées et manuportées

Les sécrétions respiratoires contenant les particules virales peuvent souiller du matériel ou les mains. Elles peuvent être amenées au contact des muqueuses d'un sujet réceptif, ou être ingérées accidentellement permettant ainsi la contamination (17).

B.1.3.3. Transmission par inoculation : la voie sanguine

Le risque de transmission par inoculation ne semble que théorique. Nous n'avons retrouvé aucune description ni rapport de cas concernant ce mode de transmission dans la littérature.

B.2. Clinique (13,21,28,29)

La rougeole est symptomatique dans 90% des cas. Elle se déroule en 3 phases consécutives témoins de la physiopathologie : la phase d'incubation, la phase d'invasion, la phase d'éruption (schéma 2).

Il existe un signe clinique pathognomonique de la rougeole, le signe de Koplik.

B.2.1. Phase d'incubation

La phase d'incubation dure 10 à 14 jours (étendue : 8 à 15 jours).

L'incubation est silencieuse, le patient ne présente aucun signe clinique.

B.2.2. Phase d'invasion

La phase d'invasion s'étend sur une durée de 2 à 4 jours.

Lors de cette phase apparaissent des signes aspécifiques et de manière inconstante (environ 1 fois sur 2) un signe pathognomonique, le signe de Koplik.

B.2.2.1. Signes aspécifiques

Ils sont évocateurs d'une infection respiratoire haute associant une asthénie, une hyperthermie d'apparition progressive pouvant atteindre 39,5 à 40°C et un catarrhe oculorespiratoire.

B.2.2.2. Signe pathognomonique, le signe de Koplik

Le signe de Koplik est le premier signe spécifique de la rougeole. Il est pathognomonique mais inconstant. Sa présence apporte la certitude du diagnostic mais son absence ne permet pas d'écarter le diagnostic de rougeole.

Le signe de Koplik est un énanthème jugal, situé en regard des deuxièmes molaires. Cet énanthème est constitué de tâches bleuâtres ou blanchâtres (dus aux nécroses épithéliales) sur fond érythémateux (dû à des vésiculations irrégulières). Il est parfois décrit comme du *sucré en poudre* ou *grain de semoule* sur de la *gelée de groseilles* (image 1).

Il débute à la 36^e heure après l'apparition des premiers symptômes et disparaît progressivement pendant la phase éruptive au cours de l'installation de l'exanthème.

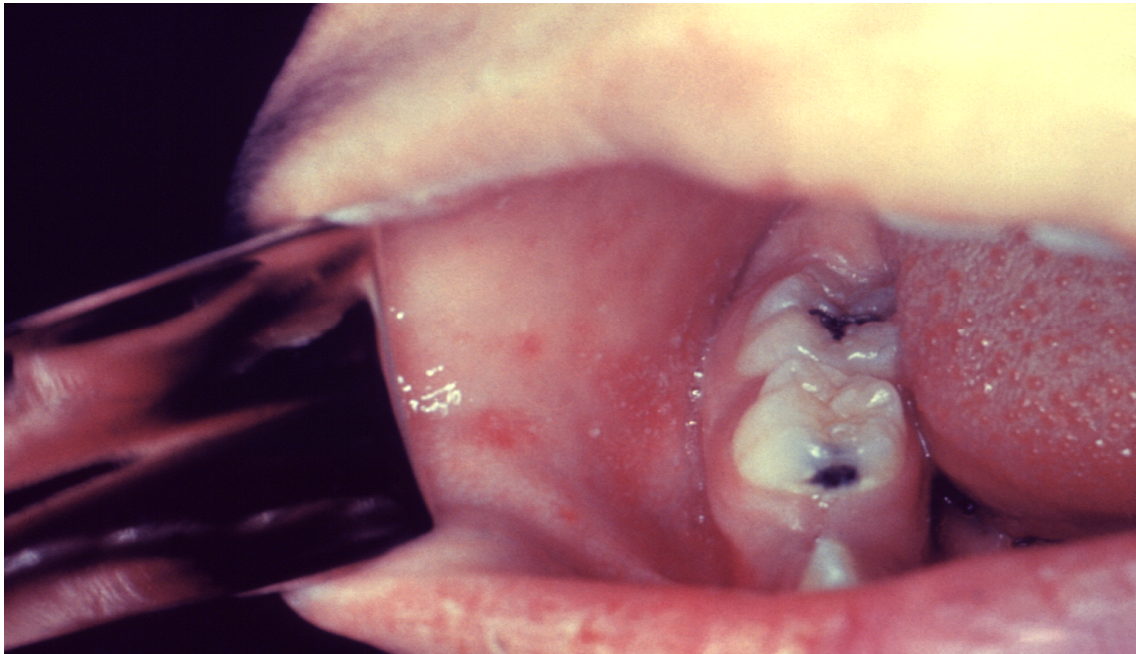


Image 1 : exemple d'un signe de Koplik (PHIL, CDC).

B.2.3. Phase éruptive

Le délai moyen entre le contagement et la forme éruptive est de 14 jours (étendu : 7 à 18 jours).

Lors de la phase éruptive qui dure en moyenne 8 jours, il y a installation puis régression de l'exanthème caractéristique de la rougeole. Il est décrit comme érythémateux, maculopapuleux, non prurigineux, à tendance confluyente mais laissant des intervalles de peau saine.

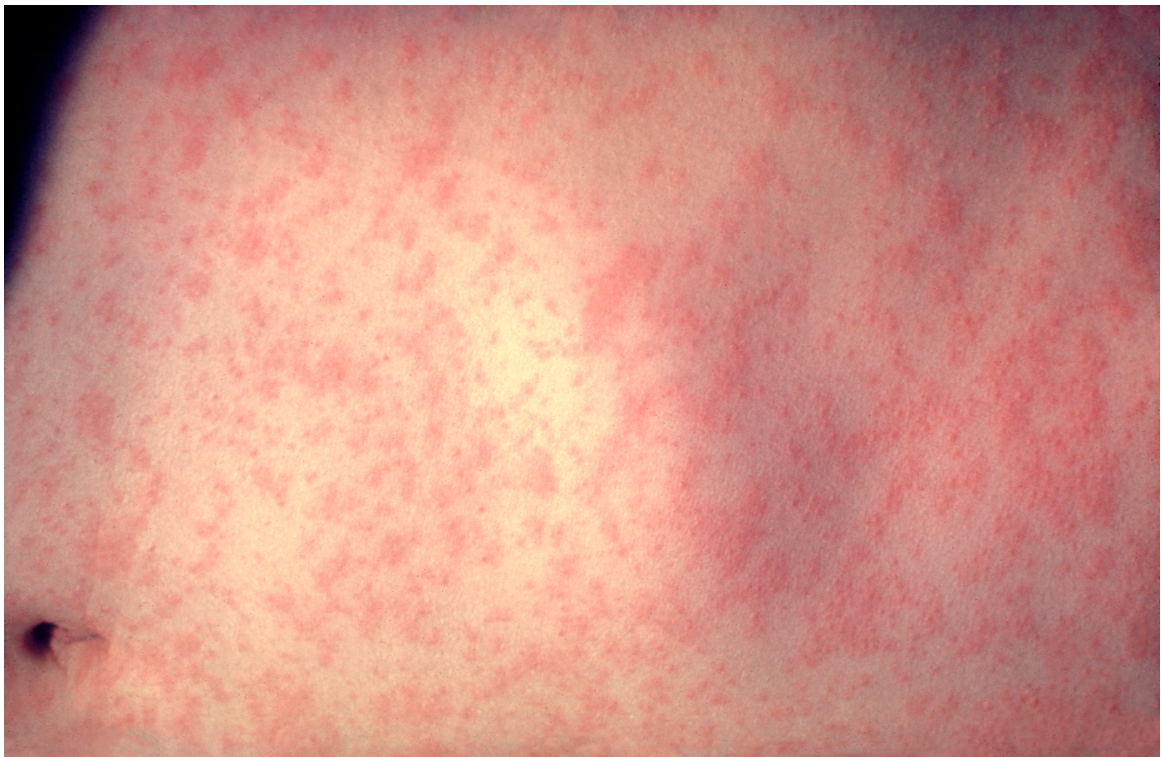
L'exanthème débute au niveau de l'extrémité céphalique par une atteinte rétro-auriculaire, de la racine des cheveux, du cou et de la face.

L'installation de l'exanthème dure 3 à 4 jours. Elle est descendante, en une seule poussée, avec atteinte successive du thorax, des membres supérieurs, de l'abdomen et des membres inférieurs (images 2 et 3).

La régression se fait en 4 à 5 jours, dans le même ordre chronologique que l'extension. Elle s'accompagne de la défervescence.



Image 2 : éruption cutanée (PHIL, CDC/NIP/Barbara Rice).



**Image 3 : éruption cutanée de la rougeole, localisation abdominale
(PHIL, CDC/Dr. Heinz F. Eichenwald).**

B.2.4. Période de contagiosité

La rougeole est une des maladies infectieuses les plus contagieuses (22).

Une personne est contagieuse quand ses sécrétions respiratoires contiennent des particules virales.

La période de contagiosité dure 10 jours environ.

Elle débute au cours des heures qui précèdent la phase d'invasion et se termine peu après le début de la régression de l'exanthème.

Elle est maximale lors de la phase d'invasion pendant laquelle le catarrhe oculorespiratoire favorise la dissémination des gouttelettes de sécrétions respiratoires.

L'infection morbilleuse est donc déjà très contagieuse avant l'apparition des signes cliniques spécifiques : environ 2 jours et demi avant l'apparition du signe de Koplik s'il est présent, et environ 5 jours avant le début de l'exanthème (schéma 2).

Par conséquent, le diagnostic clinique est souvent retardé par rapport à la contagiosité, ce qui diminue l'efficacité des mesures d'éviction.

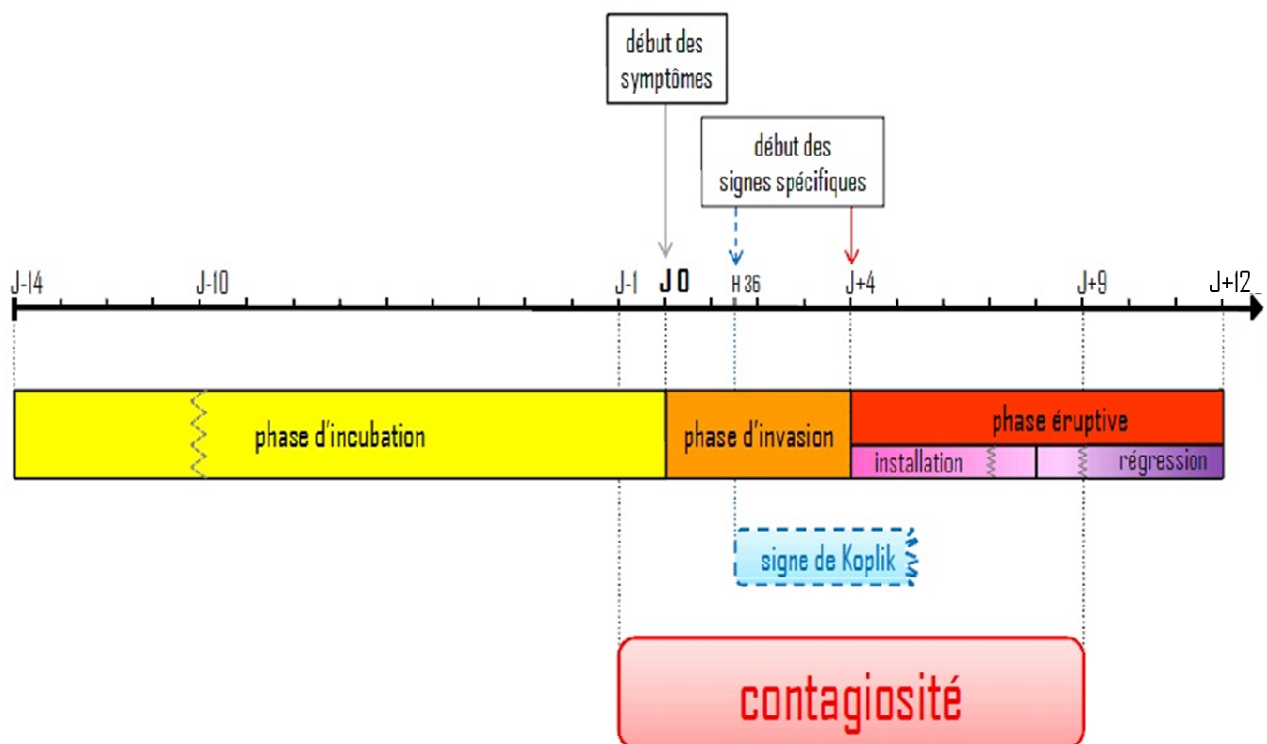


Schéma 2 : chronologie des 3 phases de la rougeole et de la période de contagiosité (J0 : premier jour d'apparition des symptômes).

B.3. Complications

La fréquence des complications est de l'ordre de 30% et certaines sont sévères (30).

Deux types de complications peuvent être distinguées, celles qui sont dues aux surinfections bactériennes et celles qui sont dues au VR lui-même (31).

B.3.1. Complications liées aux surinfections

La rougeole, en entraînant une baisse de l'immunité transitoire qui peut persister plusieurs mois, crée des conditions favorables aux surinfections (32).

Les localisations les plus fréquentes de ces surinfections sont :

- digestives : diarrhées (5 à 13%) ;
- oto-rhino-laryngées : otites moyennes aiguës (7 à 9%), angines, sinusites, laryngites ;
- ophtalmologiques : xérophtalmie, panophtalmies ;
- broncho-pulmonaires : pneumopathies virales ou bactériennes (1 à 7%), bronchites.

Certaines de ces surinfections peuvent être sévères, mettant en jeu le pronostic vital ou laisser des séquelles. Plus grave et plus fréquente chez les malades malnutris, la rougeole était annuellement responsable de plusieurs centaines de milliers de décès d'enfants et de 15 000 à 60 000 cas de cécité au cours des années 1990, dans les pays pauvres (25,33).

Dans les pays développés, la mortalité est réduite à moins de 3 décès pour 1 000 cas de rougeole grâce à l'amélioration conjointe des conditions de vie et des systèmes de soin qui ont permis de limiter la fréquence et les conséquences des surinfections bactériennes (34).

B.3.2. Complications liées au VR lui-même

Les complications liées au VR peuvent être classées en fonction de leur moment d'apparition par rapport à l'atteinte morbilleuse.

B.3.2.1. Pendant les signes cliniques de la rougeole

Les convulsions hyperthermiques chez l'enfant et les pneumopathies chez l'immunodéprimé peuvent apparaître dès la phase d'invasion.

B.3.2.2. Après l'éruption

Il existe 3 types de complications de la rougeole qui atteignent le système nerveux central (SNC). Gravissimes elles mettent en jeu des mécanismes différents (35) (tableau 2).

| complication | fréquence | latence | mécanisme | mortalité | séquelles |
|----------------------------|-----------------|--------------|----------------------------|-------------|-------------|
| encéphalite post-éruptive | 0,20% | 3 à 10 jours | immuno-allergique | environ 30% | environ 30% |
| encéphalite aiguë retardée | non estimée | 1 à 6 mois | chez l'immunodéprimé | sévère | |
| PESS | 0,5 à 4/100 000 | 5 à 10 ans | immunologique et/ou virale | 100% | |

Tableau 2 : complications de la rougeole atteignant le SNC.

Le risque relatif de développer une panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS) est 16 fois plus élevé pour les enfants ayant présenté une atteinte morbilleuse avant l'âge de 2 ans que pour ceux l'ayant contractée après l'âge de 5 ans (36). Cette complication est redoutée car son évolution est toujours fatale en quelques années.

La PESS survient plusieurs années après l'atteinte morbilleuse alors que le patient semble tout à fait guéri. Elle se manifeste par une régression motrice et cognitive accompagnée de convulsions puis par le développement d'une démence, de troubles dysautonomiques et d'une ataxie.

Ses mécanismes ne sont pas élucidés et les hypothèses qu'elles soient immunologiques ou virales ne permettent pas de répondre à toutes les questions. Bien qu'il n'existe pas de traitement spécifique, certains antiviraux, immunomodulateurs et antiapoptiques sont utilisés afin de ralentir la progression de la maladie ou d'améliorer la qualité de vie des patients (37).

B.3.3. Chez la femme enceinte

Les complications en rapport avec la gestation surviennent le plus souvent dans les 14 jours qui suivent le début de l'éruption maternelle (38).

B.3.3.1. Complications maternelles

Parmi les adultes, les femmes enceintes constituent une population pour laquelle les complications sont plus fréquentes avec un taux de mortalité augmenté d'un facteur 6 (30,39).

Les principales complications sont les pneumopathies (risque multiplié par 2,6) et les hépatites (40).

B.3.3.2. Complications fœtales

Le fœtus est protégé de l'infection par le placenta jusqu'en fin de grossesse.

Cependant il existe une infection morbilleuse du placenta responsable d'un dysfonctionnement placentaire par dépôt de fibrine dans les espaces intervillositaires (41).

B.3.3.3. Complications de grossesse

Les complications de grossesse liées à la rougeole sont principalement des fausses couches spontanées ou tardives, des morts fœtales in utero ou des accouchements prématurés (42).

B.3.3.4. Transmission materno-fœtale

La transmission materno-fœtale du VR peut avoir lieu lorsque l'éruption morbilleuse maternelle était présente lors de l'accouchement ou dans les 10 jours suivants (43).

La mortalité de la rougeole congénitale est de 30% (38,40).

B.4. Immunité acquise

Il existe 3 modes d'acquisition de l'immunité : à la suite de l'infection morbilleuse, après vaccination et par transmission des anticorps maternels.

B.4.1.1. Post-infection

L'immunité post-rougeoleuse est consécutive à la réaction du système immunitaire contre le VR sauvage au cours d'une infection morbilleuse. Cette immunité est considérée comme définitive, un même patient ne peut contracter 2 fois la rougeole au cours de sa vie.

B.4.1.2. Post-vaccinale

L'immunité post-vaccinale est acquise lors de la réaction du système immunitaire contre une souche vaccinale atténuée. La vaccination permet d'acquérir une immunité contre la rougeole sans avoir déclaré d'infection morbilleuse. Cette immunité est considérée comme durable.

B.4.1.3. Par transmission des Ac maternels

Le passage d'Ac maternels à travers le placenta confère à l'enfant une immunité passive qui s'atténue progressivement au cours du temps. En effet, la présence de ces Ac est soumise à leur demi-vie, ils ne persistent que quelques mois après la naissance.

B.5. Examens biologiques diagnostiques

Les tests sérologiques sont effectués sur les prélèvements sanguins et salivaires.

La virémie étant précoce, faible et intermittente, il est plus aisé de procéder à la recherche de l'ARN viral ou à l'isolement du virus sur d'autres prélèvements que sanguins (44).

Parmi les outils diagnostiques disponibles, le prélèvement salivaire occupe une place de plus en plus importante du fait de la possibilité de réaliser simultanément plusieurs tests rapides et fiables à partir d'un seul prélèvement.

B.5.1. Examens réalisés sur les prélèvements sanguins

Les tests sérologiques recherchent la présence des Ac anti-rougeoleux de type IgM ou IgG³ grâce à des tests ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) pratiqués sur le sérum.

Les Ac anti-rougeoleux apparaissent au début de la phase éruptive mais leur détection peut être retardée les 3 premiers jours (45). Les sérologies négatives doivent donc amener à faire pratiquer de nouvelles analyses sur un autre prélèvement réalisé à une semaine d'intervalle.

Les IgM ne sont détectables que pendant 4 semaines en moyenne (étendue : jusqu'à 8 semaines) alors que les IgG persistent plusieurs décennies (schéma 3) (45,46).

B.5.1.1. IgM

Le test est qualitatif, sa réalisation permet de détecter la présence d'IgM anti-rougeoleuses.

L'interprétation des résultats doit prendre en compte plusieurs facteurs tels qu'une vaccination récente ou le moment de réalisation du prélèvement. Enfin dans certains cas il peut y avoir des faux positifs.

i. Influence de la vaccination anti-rougeoleuse

La vaccination anti-rougeoleuse entraîne une réaction immunitaire avec élévation des IgM. Ces IgM peuvent être détectées pendant 8 semaines. C'est pourquoi un résultat positif pendant ce délai peut être le témoin d'une vaccination récente sans rapport avec une infection morbillieuse.

ii. Moment du prélèvement

Jusqu'à la fin de la phase d'invasion, les IgM sont absentes des prélèvements sanguins. Elles pourront être détectées dès l'apparition de l'exanthème.

Cependant, lors des 3 premiers jours de la phase éruptive, la faible concentration des IgM peut les rendre indétectables et entraîner 20 à 30% de faux négatifs (46). Un résultat négatif

³ Ig : immunoglobuline.

pendant cette période ne doit pas conduire à écarter précocement le diagnostic de rougeole. Un second test doit être réalisé à une semaine d'intervalle.

Les 4 semaines qui suivent le 3^e jour de l'éruption représentent la période la plus favorable à la détection des IgM.

iii. Faux positifs

La détection des IgM peut amener à des résultats faussement positifs lors de la présence du facteur rhumatoïde ou lors de certaines infections telles que celles dues au parvovirus B19 au HHV6 ou au virus de la rubéole (14).

B.5.1.2. IgG

Le test est quantitatif, il exprime l'activité des IgG anti-rougeoleuses présentes dans le sérum. Le plus souvent les résultats sont donnés sous forme d'une réponse positive ou négative en fonction d'un seuil défini par le laboratoire d'analyses médicales.

Comme les IgM, la détection des IgG peut être retardée de quelques jours par rapport au début de l'éruption. Un résultat négatif ne permet pas d'infirmier le diagnostic de rougeole s'il est réalisé au cours de cette période.

Un résultat positif ne permet pas de distinguer une infection morbilleuse aiguë d'une infection ancienne ni d'une vaccination anti-rougeoleuse et il ne suffit pas à lui seul pour affirmer le diagnostic.

En dehors de toute vaccination intercurrente, l'augmentation du taux d'IgG d'un facteur 4 sur 2 prélèvements appariés, témoin d'une séroconversion, permet de faire le diagnostic de rougeole.

B.5.2. Examens réalisés sur les autres liquides biologiques

La salive, les sécrétions naso-pharyngées, les sécrétions trachéo-bronchiques, les urines, le liquide céphalo-rachidien peuvent faire l'objet d'analyse.

B.5.2.1. Recherche du virus

La recherche de l'ARN viral par PCR permet de détecter le virus dans les liquides biologiques.

Dans 1 cas de rougeole sur 3, l'ARN viral peut être détecté pendant plusieurs mois (47,48).

B.5.2.2. Séquençage de l'ARN viral

Le séquençage, portant sur 450 nucléotides de la partie COOH terminale du gène de la nucléoprotéine, permet d'identifier et caractériser le génotype du VR isolé et de différencier une souche vaccinale d'un VR sauvage (14,45).

La caractérisation génotypique est utile dans le suivi épidémiologique des infections morbilleuses.

B.5.2.3. Isolement du virus

L'isolement du virus se fait sur culture cellulaire. L'observation de syncytia avec inclusions cytoplasmiques et nucléoplasmiques, caractéristiques du VR, permet le diagnostic.

Cependant les contraintes de cet examen limitent sa pratique aux rares cas où les résultats des autres examens sont incertains ou lorsque le séquençage nucléotidique fait suspecter l'appartenance à un génotype inconnu (45).

B.5.3. Diagnostic salivaire

B.5.3.1. Modalité de prélèvement et d'envoi

La technique de prélèvement est indolore. Elle consiste à imbiber de salive un écouvillon en mousse par frottement des faces internes des joues.

Le prélèvement, accompagné d'une fiche de renseignement, est envoyé par voie postale normale au Centre National de Référence (CNR) de la rougeole et des *Paramyxoviridae* respiratoires (annexe 1) (49).

Les médecins peuvent se procurer des kits de prélèvement sur demande auprès de la DDASS. Les tests effectués sont gratuits pour le patient.

B.5.3.2. Tests réalisés

Le diagnostic salivaire est la méthode diagnostique recommandée dans le cadre du plan d'élimination de la rougeole, elle repose sur la réalisation de plusieurs examens à partir d'un seul prélèvement (22,44).

i. Recherche d'Ac

Cet échantillon fait l'objet d'une recherche d'IgM et d'IgG anti-rougeoleuses grâce à un test ELISA (49).

Les cinétiques d'évolution des IgM et des IgG présentes dans la salive et le sang étant comparables, les résultats sont soumis aux mêmes limitations d'interprétation que les tests sérologiques (schéma 3).

ii. Détection de l'ARN viral

Quels que soient les résultats des recherches d'Ac, il est possible ensuite de réaliser une recherche de l'ARN viral par RT-PCR. Les résultats sont obtenus en quelques heures.

L'intérêt principal de cette technique réside dans le fait que l'ARN viral est présent dans la salive dès la phase d'invasion et dans les 5 jours qui précèdent le début de l'éruption. Il est donc possible de confirmer biologiquement un diagnostic de rougeole par détection d'ARN viral alors que les IgM sont encore indétectables (schéma 3) (45).

iii. Séquençage de l'ARN viral

En cas de détection d'ARN viral, le génotype peut être caractérisé par séquençage nucléotidique.

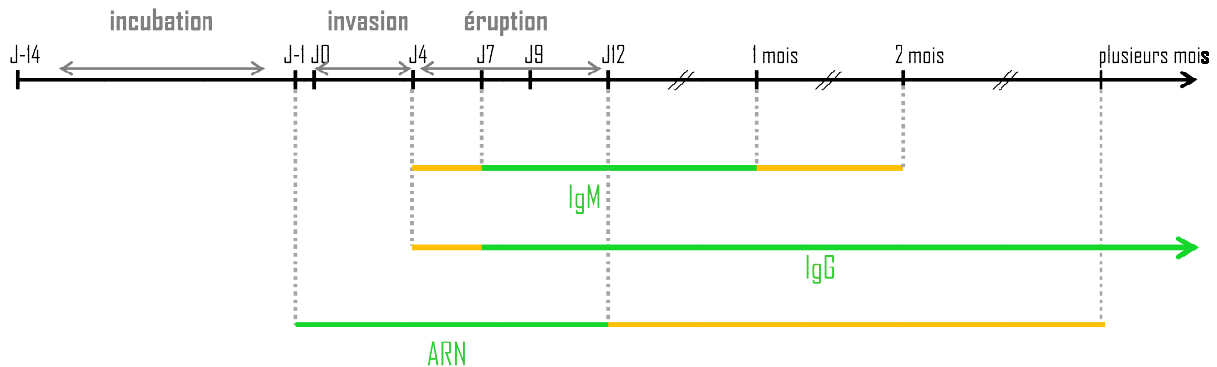


Schéma 3 : chronologie des périodes de positivité des tests diagnostiques sanguins et salivaires de la rougeole (J0 : premier jour d'apparition des symptômes, en vert : période favorable à la détection, en jaune : période pendant laquelle la détection est possible).

B.6. Traitement

En l'absence de traitement curatif, le traitement est symptomatique et adapté à la sévérité de l'atteinte morbilleuse.

La supplémentation en vitamine A est recommandée pour les cas de rougeole graves. In vitro, il a été montré qu'elle limite la réplication virale en agissant sur les voies de signalisation cellulaire (50). A forte dose, elle entraîne une diminution de la mortalité de l'ordre de 60% (51). Elle permet aussi de prévenir la xérophtalmie consécutive à la carence aiguë en vitamine A et dont les complications à type de kératomalacie ou panophtalmie peuvent conduire à la cécité (33).

C'est pourquoi, selon l'OMS, 2 doses de vitamine A devraient être administrée à tous les cas sévères de rougeole, la 1^{re} lors du diagnostic, la 2^{de} le lendemain, en adaptant la posologie à l'âge :

- enfants de moins de 6 mois : 50 000 UI par dose ;
- enfants de 6 à 11 mois : 100 000 UI par dose ;
- sujets de plus de 12 mois : 200 000 UI par dose (21).

C. Vaccination anti-rougeoleuse

C.1. Espoir d'un *monde sans rougeole*

La découverte de la vaccination anti-rougeoleuse a permis d'élaborer un modèle d'élimination reposant sur des hypothèses simples :

- **le réservoir est strictement humain,**
- **le VR se maintient dans la population humaine par une chaîne ininterrompue d'infections morbilleuses aiguës (14),**
- **il n'existe pas d'infection morbilleuse latente ou persistante ni de porteur sain pouvant prolonger la période de contagiosité (13),**
- **il n'existe que 2 états par rapport à la maladie : être immunisé ou être réceptif,**
- **l'immunité post-rougeoleuse et post-vaccinale contre la rougeole dure toute une vie,**
- **il existe une monotypie antigénique du VR.**

Ce modèle a permis d'élaborer des stratégies dont l'efficacité est illustrée par les réussites de nombreux états qui ne connaissent plus de cas autochtone de rougeole. Il laisse entrevoir la possibilité d'un *monde sans rougeole*.

Argument supplémentaire pour mettre en pratique les stratégies qui découlent de ce modèle, une analyse économique américaine réalisée en 2004, a montré que le programme vaccinal contre la rougeole permettait de réaliser des économies (52). Le rapport coûts-bénéfices a été estimé à 26 pour 1, soit 26 dollars économisés pour chaque dollar investi dans la vaccination.

Précisions sur l'élimination et l'éradication :

L'élimination est l'absence de transmission endémique du VR dans une zone géographique donnée. L'importation d'un cas de rougeole ne doit entraîner que quelques cas limités sans qu'une intervention spécifique ne soit nécessaire pour interrompre la circulation du VR (13).

L'éradication est l'absence de circulation du VR au niveau mondial. Elle est obtenue lorsque l'élimination est atteinte simultanément dans toutes les zones géographiques, ce qui suppose un certain degré de coordination entre les états.

C.2. Modèle d'élimination de la rougeole : les grands principes

C.2.1. Nombre de reproduction de base R_0 de la rougeole

C.2.1.1. Définition

La contagiosité d'un agent pathogène est mesurée par le nombre de reproduction de base, noté R_0 . Ce facteur correspond au nombre de personnes infectées à partir d'un cas unique dans une population hôte naïve (c.-à-d. dont tous les individus sont réceptifs). Bien que cette situation ne soit pas fréquente, R_0 permet de déterminer et comparer la contagiosité des maladies pour une population donnée. R_0 dépend :

- des caractéristiques de l'agent pathogène (viabilité, résistances physico-chimiques...),
- de la maladie dont il est responsable (période de contagiosité, modes de transmission, intensité de la morbidité, mortalité...),
- des caractéristiques sociales, culturelles, démographiques de la population concernée (concentration de la population, organisation de la métapopulation, fréquence et intensité des contacts entre les individus, fréquentation des lieux collectifs...) (22,53).

R_0 ne dépend donc pas que des caractéristiques intrinsèques de l'agent pathogène mais aussi des caractéristiques de la population hôte. Ainsi, la même maladie pourra avoir 2 R_0 différents pour 2 populations hôtes différentes.

C.2.1.2. R0 de la rougeole

La rougeole est une des maladies les plus contagieuses, son nombre de reproduction est estimé entre 15 et 20 dans les pays développés.

Pour comparaison, ce nombre est estimé entre 1 et 3 seulement pour la grippe (32) et entre 15 et 17 pour la coqueluche (54).

C.2.2. Détermination du taux d'immunité optimal

C.2.2.1. Pour l'ensemble de la population

Le R_0 nous permet de déterminer le nombre de cas secondaires de rougeole que provoquera un cas index dans une population dont le taux de réceptivité est S .

Le nombre de cas secondaires est : $R_0 \cdot S$.

Dans le cas particulier d'une population entièrement réceptive ($S = 100\%$), un cas index peut provoquer 20 cas secondaires pour un R_0 estimé à 20.

Afin d'éliminer la transmission de la rougeole, il faut déterminer le taux de réceptivité optimal (S_{opt}) pour qu'un cas index soit, en moyenne, à l'origine de moins d'un cas secondaire de rougeole, ce qui s'écrit :

$$R_0 \cdot S_{opt} < 1 \text{ et comme } R_0 = 20 \text{ nous avons } S_{opt} < 5\%.$$

Ainsi si le taux de réceptivité de la population est inférieur à 5%, chaque cas de rougeole conduira en moyenne à moins d'un cas de rougeole secondaire, ce qui se traduira à terme par l'élimination de la maladie.

Comme la population est composée d'individus soit immunisés soit réceptifs, la somme du taux d'immunité et du taux de réceptivité de la population est égale à 100% : $I + S = 100\%$

Le taux d'immunité optimal (I_{opt}) à atteindre pour éliminer la rougeole est tel que :

$$I_{opt} = 100\% - S_{opt} \text{ or } S_{opt} < 5\% \text{ donc } I_{opt} \geq 95\%.$$

Il faut obtenir un taux d'immunité global de la population supérieur à 95% pour espérer interrompre la transmission du VR.

C.2.2.2. Dans les différentes tranches d'âge

L'immunité contre la rougeole peut être acquise soit dans les suites d'une infection morbilleuse soit à la suite d'une vaccination, nous la noterons donc :

$$I = I_{PR} + I_{PV}.$$

I_{PR} Et I_{PV} sont respectivement les taux d'immunité post-rougeoleuse et post-vaccinale.

Le taux d'immunité post-vaccinal à atteindre pour franchir le seuil d'immunité global optimal peut s'écrire :

$$I_{PV_{opt}} = I_{opt} - I_{PR}.$$

Nous voyons que plus I_{PR} augmente plus $I_{PV_{opt}}$ diminue. Autrement dit, plus le taux d'immunité post-rougeoleuse est élevé dans une population, plus le taux d'immunité à obtenir par la vaccination est faible pour que l'immunité globale soit optimale.

Or la population compte un grand nombre d'individus ayant grandi pendant l'ère pré-vaccinale, période pendant laquelle la rougeole était endémique. Ces individus constituent des cohortes dans lesquelles le taux de l'immunité post-rougeoleuse I_{PR} est très élevé autorisant ainsi des niveaux d'immunité moins élevés dans les cohortes les plus jeunes.

Ces niveaux sont déterminés par des travaux de modélisation mathématique en fonction des données démographiques et épidémiologiques. C'est ainsi qu'en 1997, l'OMS a déterminé les niveaux d'immunité à franchir dans chaque tranche d'âge afin que l'immunité globale soit optimale :

- 85% pour les enfants de 1 à 4 ans,
- 90% pour les enfants de 5 à 9 ans,
- 95% pour les enfants de 10 à 14 ans,
- 95% pour chaque cohorte annuelle des plus de 15 ans (figure 2) (25).

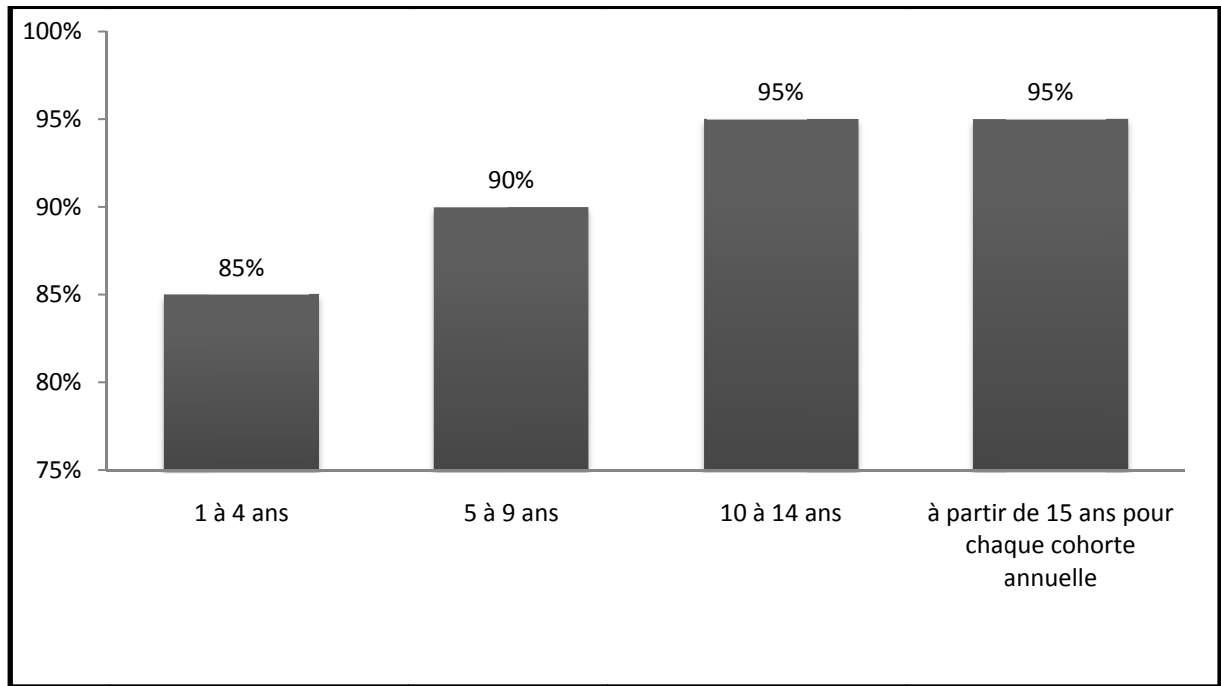


Figure 2 : seuils d'immunité à franchir pour chaque tranche d'âge selon l'OMS (25).

C.2.3. Détermination de la couverture vaccinale

C.2.3.1. Définitions

La couverture vaccinale (que nous notons **CV**) est le pourcentage d'individus ayant bénéficié d'une vaccination ; nous admettrons que ne sont vaccinés que ceux qui n'avaient pas préalablement acquis une immunité post-rougeoleuse.

L'efficacité vaccinale (que nous noterons **E**) est le pourcentage d'individus préalablement non immunisés ayant acquis une immunité post-vaccinale après avoir été vaccinés.

C.2.3.2. Calcul de la CV cible (pour 1 seule dose)

Le taux d'immunité post-vaccinale en fonction de la couverture vaccinale s'écrit :

$$I_{PV} = E \cdot CV \text{ or } I = I_{PR} + I_{PV} \text{ donc } CV = \frac{I - I_{PR}}{E}.$$

Pour l'exemple de la tranche d'âge des 5-9 ans pour laquelle l'OMS avait défini qu'il fallait atteindre un seuil d'immunité de 90%, nous avons **$I = 90\%$** .

Ces enfants, ayant grandi pendant l'ère vaccinale, ont très peu rencontré le VR, leur taux d'immunité post-rougeoleuse peut être considéré comme presque nul, $I_{PRt} \sim 0$.

Si l'efficacité vaccinale est $E = 90\%$, la **CV** à atteindre devra être proche de 100% pour remplir les objectifs de l'OMS. Or en pratique il est très difficile d'obtenir un tel taux de vaccination, ce qui justifie l'introduction d'une 2^{de} dose permettant de conférer une immunité post-vaccinale aux individus n'ayant pas répondu à la 1^{re} dose.

C.2.3.3. Immunité post-vaccinale en fonction des couvertures vaccinales (calendrier vaccinal à 2 doses)

Gain d'immunité et CV2

Nous noterons **CV1** la CV de la 1^{re} dose et **CV2** la CV de la 2^{de} dose. **CV1** est le pourcentage d'individus ayant reçu au moins une dose, **CV2** le pourcentage d'individus ayant reçu 2 doses⁴.

Parmi les individus ayant reçu une dose :

- la proportion d'individus immunisés est $E \cdot CV1$;
- la proportion d'individus non immunisés est $(1 - E) \cdot CV1$.

L'effet maximal de la CV2 est obtenu quand ceux qui n'avaient pas acquis d'immunité lors de la 1^{re} sont immunisés par la 2^{de} dose : $E \cdot (1 - E) \cdot CV1$.

En admettant que l'efficacité vaccinale soit identique pour chaque dose, l'immunité post-vaccinale globale maximale qui peut être atteinte est donc : $(E + E(1 - E)) \cdot CV1$.

À CV1 constante, l'immunité post-vaccinale conférée par un programme vaccinal à 2 doses est limitée par la CV1 (figure 3). En d'autres termes quelle que soit la CV2 : $I_{PV} \leq CV1$.

Détermination des objectifs

Les travaux de modélisation mathématique, prenant en compte les caractéristiques de la population, permettent de définir les CV1 et CV2 à atteindre dans chaque tranche d'âge pour atteindre le taux d'immunité attendu dans la population générale.

⁴ Définitions InVS (1).

C'est ainsi que pour réaliser les objectifs fixés par l'OMS en 1997, la France a déterminé en 2005 les seuils de CV qu'elle devait dépasser, au niveau national comme au niveau départemental afin de limiter l'hétérogénéité de l'immunité de la population (22,25). Les objectifs sont :

- pour les enfants de 24 mois : une CV1 supérieure à 95% et une CV2 supérieure à 80% ;
- pour les enfants de 6 ans : une CV2 supérieure à 90% (22,25).

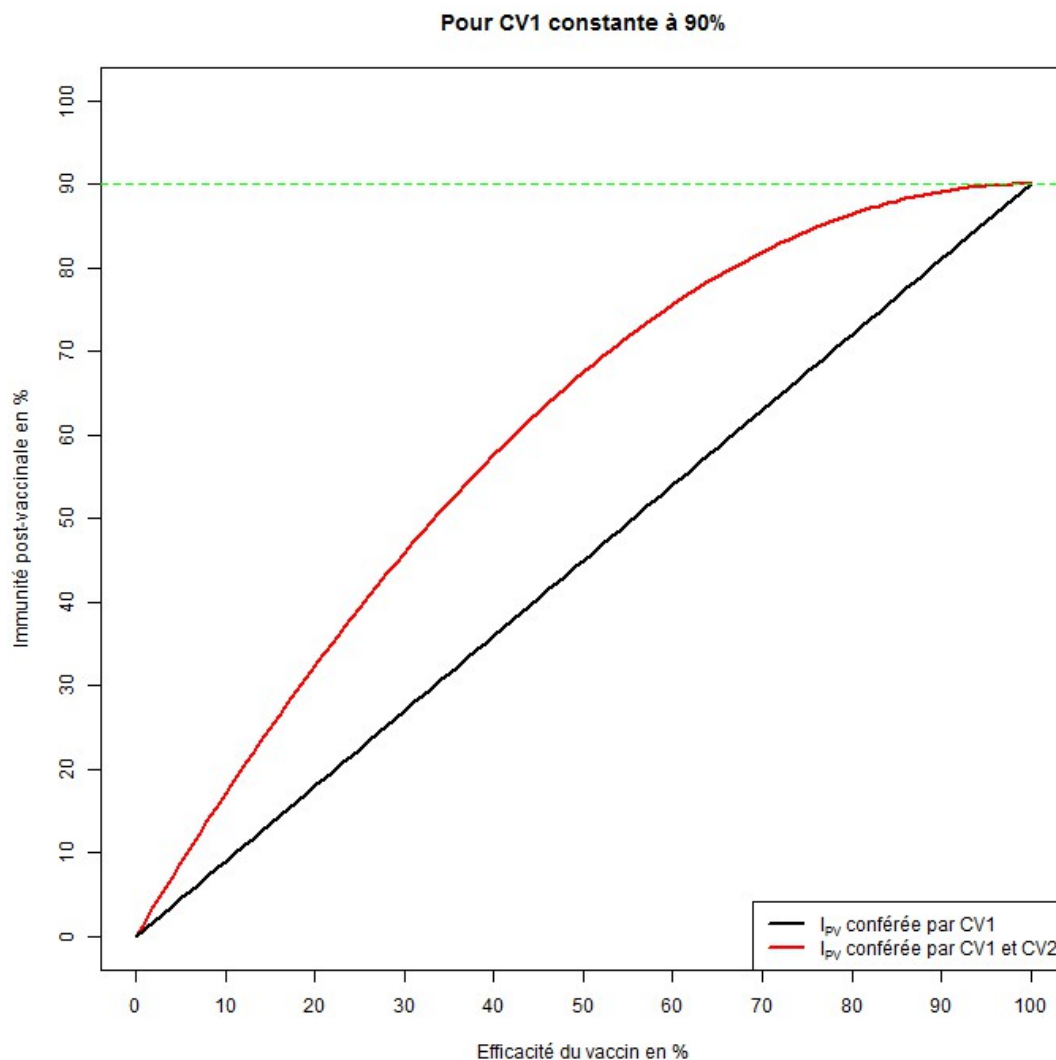


Figure 3 : gain maximal d'immunité conféré par la CV2 en fonction de l'efficacité vaccinale lorsque la CV1 est constante à 90%.

C.3. Vaccins anti-rougeoleux

C.3.1. Différents vaccins disponibles en France

Le vaccin contre la rougeole est sûr, efficace et accessible (22,32). En France, il est disponible sous 3 formats différents : Rouvax® M-M-R VaxPro® et Priorix® (55).

C.3.1.1. Rouvax®

Il s'agit du seul vaccin monovalent contre la rougeole disponible en France. La souche vaccinale est de type Schwartz. Il contient de l'albumine humaine placentaire. Son prix est de 5,98 euros (56).

C.3.1.2. M-M-R VaxPro®

Le M-M-R VaxPro® est un vaccin trivalent. La souche vaccinale de la valence rougeole est de type Schwartz. Il contient, à l'état de trace de l'albumine humaine recombinante. Son prix est de 14,75 euros (57).

C.3.1.3. Priorix®

Le Priorix® est aussi un vaccin trivalent. Il se distingue des 2 autres par l'utilisation d'une souche vaccinale de type Edmonston Ender pour la valence rougeole. Il ne contient pas d'albumine depuis 2009. Son prix est de 14,75 euros (58).

C.3.2. Efficacité vaccinale

Pour chaque dose elle est de 90% ou plus chez les plus de 12 mois.

1^{re} dose

Selon une revue de la littérature réalisée en 2004, l'efficacité vaccinale est de 92% chez les individus de plus de 12 mois. Elle est de 77% pour les nourrissons de 9 à 11 mois du fait d'une immaturité du système immunitaire mais aussi de la persistance des Ac maternels qui neutralisent la souche vaccinale (59).

2^{de} dose

90% des individus n'ayant pas répondu à la première dose répondent à la seconde dose (32).

C.3.3. Contre-indications

Infection aiguë

Comme pour toute vaccination, la présence d'une infection aiguë doit faire différer l'injection vaccinale.

Grossesse

Le vaccin anti-rougeoleux ne doit pas être administré aux femmes enceintes. C'est pourquoi, après s'être assuré de l'absence de grossesse, l'injection doit être suivie d'une prescription de contraception efficace pendant les 2 mois suivants.

Cependant, en cas de vaccination accidentelle chez la femme enceinte, le HCSP assure qu'il n'y a pas lieu d'envisager une interruption médicale de grossesse (60).

Hypersensibilité à l'un des composants

L'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin est une contre-indication. De même le vaccin est contre-indiqué lorsqu'une réaction d'hypersensibilité s'était manifestée lors d'une précédente injection.

Déficits immunitaires

L'avis spécialisé est nécessaire. Les déficits immunitaires qu'ils soient acquis ou congénitaux sont une contre-indication à la vaccination anti-rougeoleuse, en particulier les déficits touchant l'immunité cellulaire.

Allergie à la néomycine

L'allergie connue à la néomycine est une contre-indication à la vaccination anti-rougeoleuse du fait de la présence de cet antibiotique à l'état de trace.

Allergie vraie aux protéines de l'œuf

Cette allergie n'est pas une contre-indication de la vaccination anti-rougeoleuse pour les 2 vaccins trivalents disponibles en France.

Il existe néanmoins une mise en garde rappelant que les réactions d'hypersensibilité, bien que rares, peuvent survenir chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité aux protéines de l'œuf (57,58).

C.3.4. Effets secondaires

C.3.4.1. Effets intercurrents

Il est difficile de déterminer si un évènement observé dans les suites d'une injection vaccinale a un lien de causalité avec cette vaccination. Une étude portant sur 581 paires de jumeaux a montré que la grande majorité des effets observés après la vaccination par ROR sont en réalité des évènements intercurrents (61).

C.3.4.2. Fréquence des effets secondaires

Actuellement, dans la plus grande majorité des cas, la vaccination anti-rougeoleuse est réalisée par l'administration d'un vaccin contenant les valences rougeole, oreillon et rubéole (ROR). Les effets secondaires du vaccin trivalent sont ceux qui surviennent éventuellement lors des vaccinations monovalentes correspondantes.

i. Effets secondaires de la vaccination anti-rougeoleuse

La vaccination anti-rougeoleuse est très bien tolérée (21,30,32,62). Les effets secondaires de la vaccination anti-rougeoleuse les plus fréquents sont bénins (tableau 3).

L'encéphalite post-vaccinale, extrêmement rare, peut se manifester chez des individus atteints d'un déficit immunitaire (30).

| fréquences | effets secondaires |
|----------------------|---|
| fréquemment | réaction bénigne et transitoire au site d'injection |
| 5 à 15% des cas | entre le 5 ^e et le 12 ^e jour hyperthermie supérieure à 39°C |
| moins de 5% des cas | exanthème pendant 1 à 3 jours |
| 25 à 34 cas/100 000 | convulsions fébriles |
| 1 cas sur/30 000 | purpura thrombopénique |
| 1 à 10 cas/1 000 000 | réaction anaphylactique |
| 3,4 cas/10 000 000 | encéphalite |

Tableau 3 : effets secondaires de la vaccination anti-rougeoleuse.

ii. Effets secondaires pour la valence oreillon :

La valence oreillon peut provoquer une parotidite unilatérale, fugace et indolore entre le 10^e et le 20^e jour.

La méningite aseptique post-vaccinale est une complication spectaculaire rapidement réversible sans séquelle (63). Sa fréquence est inférieure à 1 cas par million avec la souche Jeryl Lynn. Cette souche vaccinale est celle qui est présente dans les 2 vaccins trivalents disponibles en France (32).

iii. Effets secondaires pour la valence rubéole :

La valence rubéole est très bien tolérée chez les enfants.

Chez les adultes, à partir du 5^e jour peuvent survenir un fébricule, un exanthème ou des adénopathies et dans 20% des cas apparaissent, 1 à 3 semaines après la vaccination, des arthralgies transitoires pendant 5 jours (30).

C.3.4.3. Dépression transitoire

Depuis 1963, le vaccin anti-rougeoleux est connu pour diminuer la sensibilité de l>IDR à la tuberculine pendant une période de 4 à 6 semaines (64).

La vaccination contre la rougeole a un effet dépresseur sur l'immunité à médiation cellulaire (13). Cette dépression transitoire est considérée comme inoffensive (21).

En 2009, au Royaume Uni, une analyse statistique portant sur les hospitalisations des enfants âgés de 12 à 23 mois, pour motifs d'infections virales et bactériennes, n'a pas retrouvé d'augmentation significative du risque de surinfection (65).

C.3.4.4. 2^{de} dose

En dehors du risque anaphylactique, les effets secondaires de la 2^{de} dose sont moins fréquents que ceux de la 1^{re} dose. Ils surviennent généralement chez les individus qui n'avaient pas acquis d'immunité post-vaccinale après la 1^{re} dose (32).

C.3.4.5. Déclaration des évènements indésirables

Comme pour tout médicament, les effets indésirables doivent être déclarés à la pharmacovigilance (annexe 2) (66).

C.4. Entérocolite autistique ou maladie de Wakefield

Il s'agit sans doute de la *complication* qui aura le mieux montré à quel point le sujet des vaccinations peut être sensible.

En 1998, le Lancet publie un article de Wakefield qui décrit, chez des enfants, des atteintes digestives associées avec des troubles du développement psychomoteur qui seraient survenues après injection du vaccin trivalent contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) (67).

Parmi les 12 enfants décrits :

- 11 enfants ont une entérocolite ;
- 9 présentent un autisme ;
- 8 ont reçu un vaccin trivalent ROR.

Cette association de symptômes, appelée entérocolite autistique ou maladie de Wakefield, a suscité la défiance de la vaccination anti-rougeoleuse au Royaume-Uni. La crainte inspirée par la maladie de Wakefield s'est traduite par une diminution de la couverture vaccinale britannique dont les conséquences sur la santé publique ne sont pas encore toutes évaluées.

Dès 2002, deux grandes études de population ne retrouvent pas de corrélation entre vaccination anti-rougeoleuse et autisme (68,69).

En 2004, dix des douze co-auteurs de l'article initial se rétractent en mettant en cause l'interprétation des résultats par Wakefield (70).

Cinq années plus tard, en s'appuyant sur plus d'une vingtaine d'études réalisées dans différents pays, menées par des investigateurs différents et utilisant des outils statistiques variés, Gerber montre l'absence totale de relation entre vaccination trivalente et autisme (71).

En 2010, après 12 années, le GMC (*General Medical Council*) condamne Wakefield pour fraude et les éditeurs du Lancet publient un article de rétraction mettant ainsi un terme à la polémique : l'entéocolite autistique n'existe pas (72).

D. Vue d'ensemble de la rougeole dans le monde et en France

D.1. Rôle de l'OMS dans la lutte contre la rougeole

L'OMS permet de coordonner les efforts des états dans la lutte contre la rougeole.

Grâce à son expertise, elle définit quelles sont les mesures les plus adaptées pour atteindre les objectifs fixés par l'Assemblée Mondiale de la Santé (AMS).

L'OMS agit via ses antennes régionales, ce qui permet d'adapter plus finement les recommandations à la réalité locale. Les 6 régions OMS sont :

- la Région des Amériques (AMR),
- la Région Européenne⁵ (EUR),
- la Région de l'Est Méditerranéen (EMR),
- la Région du Pacifique Ouest (WPR),
- la Région du Sud-Est Asiatique (SEAR),
- la Région Africaine (AFR).

Chaque région OMS peut, en respectant les objectifs globaux, déterminer ses propres objectifs.

Chaque état reste libre de choisir sa politique de santé publique en fonction de ses caractéristiques particulières.

⁵ Liste des 53 états membres de l'EUR: Albanie, Allemagne, Andorre, Arménie, Autriche, Azerbaïdjan, Belgique, Biélorussie, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Ex-République yougoslave de Macédoine, Fédération de Russie, Finlande ,France, Géorgie, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Israël, Italie, Kazakhstan, Kirghizistan, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Monaco, Monténégro, Norvège, Ouzbékistan, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République de Moldova, République tchèque, Roumanie, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord, Saint-Marin, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse, Tadjikistan, Turkménistan, Turquie, Ukraine.

D.2. À l'échelle mondiale : la rougeole de 2000 à 2010

D.2.1. Évolution de la couverture vaccinale de la 1^{re} dose dans le monde

Selon les estimations, la CV1 est passée de 72% en 2000 à 85% en 2010. Cette augmentation est certainement la conséquence des campagnes vaccinales spécifiques réalisées au cours d'activités de vaccination supplémentaires (AVS). Ces AVS complètent de façon ciblée et efficace l'*offre* vaccinale habituelle (73).

De 2000 à 2010, environ 1 milliard d'enfants ont bénéficié d'une vaccination au cours d'AVS et en pratique nombreux sont ceux qui ont eu une occasion supplémentaire de bénéficier d'une 1^{re} dose dans ce cadre spécifique (74).

D.2.2. Évolution du nombre de cas et de l'incidence mondiale

Le nombre de cas de rougeole rapportés est passé de 853 480 en 2000 à 339 845 en 2010 ; soit une diminution de 60% du nombre de cas sur cette période.

Parallèlement, l'incidence annuelle a diminué de 146 cas par million à 50 cas par million de 2000 à 2010 ; soit une diminution de 66%.

Cependant ces résultats ne doivent pas masquer la tendance récente. La diminution de l'incidence a eu lieu entre 2000 et 2008 (277 968 cas en 2008) suivie d'une stabilisation en 2009 puis d'une augmentation entre 2009 et 2010 (74).

D.2.3. Évolution de la mortalité liée à la rougeole dans le monde

D.2.3.1. Deux estimations de l'évolution de la mortalité

Selon les estimations du *Center of Disease Control* (CDC) publiées en 2012 :

La rougeole aurait été responsable de 733 000 décès en 2000 et de 164 000 décès en 2008, ce qui porte à environ 75% la réduction du nombre de décès annuels entre 2000 et 2008 (74).

Étant donnée la réascension du nombre de cas observés au niveau mondial entre 2009 et 2010, il est malheureusement probable que le nombre de décès dus à la rougeole aura été plus élevé en 2010 qu'en 2008.

Selon un article publié en 2012 dans le *Lancet* :

Les auteurs ont utilisé un modèle d'analyse intégrant, pour chaque état, les estimations d'incidence, la distribution des cas en fonction de l'âge et le taux de mortalité lié à la rougeole.

La rougeole aurait été responsable de 535 300 décès (IC 95% 347 200 ; 976 400) en 2000 et 139 300 décès (IC 95% 71 200 ; 447 800) en 2010 (75). Il y aurait donc eu une réduction de la mortalité liée à la rougeole de l'ordre de 75% entre 2000 et 2010.

D.2.3.2. Un seul constat

Les objectifs mondiaux établis par l'AMS portaient sur la réduction de la mortalité due à la rougeole :

- **en 2003** : l'objectif était de réduire la mortalité de 50% entre 1999 et 2005 (76) ;
- **en 2005** : l'objectif était de réduire la mortalité de 90% entre 2000 et 2010 (77) ;
- **en 2010** : l'objectif était de réduire la mortalité de plus de 95% entre 2000 et 2015 (78).

Ainsi, malgré des progrès considérables en ce qui concerne la diminution du nombre de cas, les objectifs mondiaux définis en 2003 et 2005 n'ont pas été atteints. L'augmentation de l'incidence annuelle entre 2009 et 2010 fait craindre que l'objectif établi en 2010 pour 2015 soit difficile à atteindre.

D.3. À l'échelle des régions OMS : la rougeole de 2000 à 2010

L'AMR, l'EUR, l'EMR et la WPR s'étaient fixées un objectif d'élimination de la rougeole (21). Seule l'AMR a rempli cet objectif, la rougeole a été éliminée en 2002 et maintenue telle quelle depuis.

Parmi les 5 régions OMS où circule encore le VR, il a été observé 2 tendances entre 2009 et 2010 :

- une diminution du nombre de cas rapportés pour la WPR et la SEAR
- une augmentation du nombre de cas rapportés pour l'EUR, l'AFR et l'EMR.

L'augmentation du nombre de cas dans ces 3 dernières régions est responsable de l'augmentation mondiale du nombre de cas au cours de cette période.

L'EUR, par exemple, rapportait 7 499 cas en 2008 et 30 625 cas en 2009 soit une augmentation d'un facteur 4 entre 2008 et 2009 (74). Ces 3 dernières années, des épidémies larges et durables ont sévi au sein de l'EUR. Ceci est bien illustré par cette nouvelle souche virale sauvage, baptisée D4-Hamburg, qui a traversé 12 pays de l'EUR pendant plus de 27 mois entre 2008 et 2011. Elle a été responsable, à elle seule, de plus de 25 000 cas de rougeole (79).

Cependant cette situation n'est pas partagée par tous les pays de l'EUR. La Finlande, par exemple, a éliminé la rougeole dès 1996 (22).

D.4. Rougeole : expérience française

Le plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale rendu public en 2005 prévoyait un dénouement heureux à l'horizon 2010 (22). Ce plan avait fixé un objectif concernant la rougeole : **atteindre une incidence annuelle des cas confirmés inférieure à 1 cas par million en excluant les cas importés.**

Il était ainsi rappelé que la France s'était engagée dès mai 1998, lors de la 51^e Assemblée Mondiale de la Santé (80), à atteindre l'élimination de la rougeole à l'horizon 2007, élimination qu'il aurait fallu alors confirmer en 2010.

Le plan établissait 2 objectifs :

- atteindre un pourcentage de personnes réceptives :
 - inférieur à 15% chez les 1-4 ans ;
 - inférieur à 10% chez les 5-9 ans ;
 - inférieur à 5% entre 10-14 ans ;
 - inférieur à 5% dans chaque cohorte d'âge au-delà de 15 ans⁶ ;
- atteindre dans l'ensemble des départements :
 - une CV de la 1^{re} dose à 24 mois supérieure à 95% ;
 - une CV de la 2^{de} dose à 24 mois supérieure à 80% ;
 - une CV de la 2^{de} dose à 6 ans supérieure à 90%.

Malheureusement loin d'atteindre l'élimination, l'hexagone a été le théâtre d'une recrudescence des cas de rougeole depuis 2008. En effet malgré les recommandations vaccinales et bien que l'incidence ait diminué de façon presque continue pendant près de deux décennies, la France a récemment connu des vagues épidémiques qui constituent un enjeu de santé publique.

D.4.1. Historique des modalités de surveillance de la rougeole en France

De 1945 à 2012, les modalités de surveillance de la rougeole ont changé deux fois (schéma 4).

D.4.1.1. Maladie à déclaration obligatoire de 1945 à 1986

La rougeole a été une maladie à déclaration obligatoire dès 1945.

Avant la généralisation de la vaccination, qui n'a commencé à être effective qu'à partir de 1983, la rougeole avait une incidence très importante et le nombre annuel de cas devait correspondre environ aux effectifs d'une cohorte de naissances.

⁶ Par cet objectif, le plan d'élimination français reprenait les recommandations établies par l'OMS dès 1997 pour l'EUR (25).

Au cours des années 80, une enquête de santé a montré qu'il existait sans doute une discordance entre le nombre de cas déclarés et le nombre de cas réels (81). En effet, cette enquête a estimé à 484 000 le nombre de cas de rougeole pour 1980 alors que pour la même année seulement 1 244 cas étaient déclarés, ce qui signifie que seulement 0,25% des cas étaient déclarés.

Devant cette situation, il a été décidé de changer le mode de surveillance de la rougeole dont la charge en a été confiée au Réseau Sentinelles (RS) de l'INSERM (unité 707) en 1984 (82) ; puis la déclaration obligatoire a été abandonnée en 1986 (83).

D.4.1.2. Réseau Sentinelles de 1984 à 2008 : 25 années de surveillance

Le Réseau Sentinelles est un système d'information en médecine générale dédié à la surveillance épidémiologique. Les données sont recueillies auprès de quelques centaines de médecins généralistes volontaires et bénévoles. Chaque semaine, ces médecins rapportent des informations en rapport avec les maladies surveillées par le réseau.

Le RS a pu fournir des estimations de l'incidence de la rougeole et de la répartition géographique des cas, cependant il a été confronté à certaines limitations rendant de plus en plus difficile la surveillance de la rougeole.

Le champ de détection

Le RS s'appuie sur des données recueillies en médecine générale libérale, par conséquent certaines infections morbilleuses échappaient à son champ de détection. Les infections morbilleuses nécessitant une hospitalisation ou celles, infantiles, détectées et suivies par des pédiatres libéraux, pouvaient avoir été prises en charge ou s'être résolues sans qu'un médecin généraliste libéral n'ait été sollicité.

La valeur prédictive positive (VPP) du diagnostic clinique

La roséole, le HHV-6, la rubéole et le parvovirus B19 peuvent provoquer une éruption morbilliforme associée à un catarrhe oculonasal mimant le tableau clinique de la rougeole.

Plus la circulation du VR diminue par rapport à celles des autres agents pathogènes, plus la probabilité relative que le tableau de rougeole soit causé par le VR devient faible.

Même en adoptant une définition clinique stricte d'une rougeole typique⁷, la VPP du diagnostic clinique diminuerait de 57% à 4%, pour des prévalences de rougeole de 50% et 3% respectivement (83).

Seuil de détection

Même si les médecins sentinelles représentent moins de 1% de la population totale des médecins, le RS recueillait encore annuellement quelques centaines de cas au début des années 1990. Mais plus l'incidence réelle de la rougeole décroissait, plus le nombre de cas recueillis par le système devenait faible jusqu'à approcher son seuil de détectabilité.

L'estimation de l'incidence devenait de plus en plus difficile (selon les bilans de 2000 à 2005) voire impossible (selon les bilans de 2006 et de 2007) : environ une vingtaine de cas chaque année au début des années 2000, seulement 8 cas annuels en 2004 puis en 2005, 1 cas en 2006 etc. (tableau 5) (82).

Cette limite de seuil de détection a été particulièrement mise en évidence devant les résultats de l'enquête d'investigation d'une flambée épidémique de rougeole, ayant sévi en région PACA en 2003, dont aucun des 259 cas n'avait été détecté par le RS (83).

Les pouvoirs publics ont décidé de faire paraître à nouveau la rougeole dans le tableau des maladies à déclaration obligatoire en juillet 2005 (84), le Réseau Sentinelles a, quant à lui, donné sa dernière estimation de l'incidence de rougeole en 2008 (82).

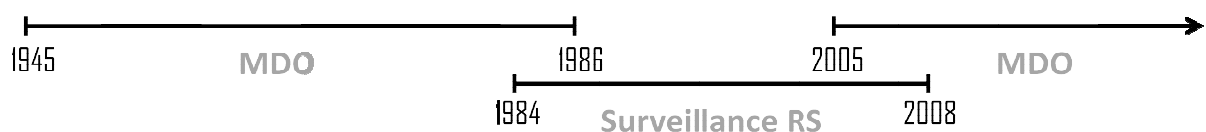


Schéma 4 : modalités de surveillance de la rougeole en France depuis 1945.

⁷ La définition de cas de rougeole utilisée par le RS est restée stable de 1984 à 2008, elle correspond à celle d'une rougeole typique: éruption généralisée d'une durée supérieure à 3 jours, accompagnée d'une fièvre supérieure à 38,5°C et d'une toux, d'un coryza ou d'une conjonctivite.

D.4.2. Historique des recommandations vaccinales en France

D.4.2.1. Pour la population générale (annexe 3)

Les premières vaccinations anti-rougeoleuses ont lieu en 1966 dans la population générale, mais les indications restaient limitées. L'ère vaccinale anti-rougeoleuse débute réellement, en France, en 1983 lors de l'introduction de la vaccination dans le calendrier vaccinal (85).

En 1986, avec la recommandation du vaccin trivalent contenant les valences rougeole, oreillons et rubéole (ROR) permettant de prévenir 3 maladies infantiles, le nombre de vaccinations augmente (86).

En 1995, apparaît pour la première fois, dans le calendrier vaccinal, la notion d'un rattrapage pour le ROR, ce dernier est conseillé à l'âge de 6 ans (87).

En 1996-1997, il est recommandé de pratiquer une injection de ROR à 11-13 ans qu'elle soit de rattrapage ou une 2^{de} dose (87). Ce changement a été motivé par la volonté de faciliter l'application des recommandations vaccinales de 1995 concernant les vaccins monovalents anti-rubéoleux et anti-ourlien (32). C'est la première fois qu'apparaît la notion de 2^{de} dose pour la vaccination anti-rougeoleuse mais, à cette date, elle n'est encore qu'une éventualité et non pas un objectif vaccinal à atteindre pour tous.

En 1998, l'objectif des 2 doses est affirmé et la 2^{de} dose est abaissée à l'âge de 3-6 ans (88). Cette décision a été prise à la suite de travaux de modélisation qui ont permis de mettre en évidence que l'élimination de la rougeole serait atteinte plus facilement lorsque la 1^{re} dose serait reçue peu après la disparition des Ac maternels et suivie d'une 2^{de} dose dans un intervalle court, le but étant de diminuer le nombre d'individus réceptifs dès le plus jeune âge (89). Néanmoins les auteurs prévenaient que si un tel abaissement de l'âge de la 2^{de} dose devait intervenir, « il conviendrait, dans l'idéal, d'effectuer une action ponctuelle de rattrapage, de type campagne de vaccination, pour les enfants au-delà de cet âge ».

En 2005, les recommandations vaccinales ont subi plusieurs changements : la 1^{re} dose a été abaissée à l'âge de 12 mois et la 2^{de} dose au cours de la seconde année (90). Mais la modification certainement la plus significative a concerné la notion même de rattrapage

vaccinal. En effet, alors que le rattrapage était jusqu'alors une opportunité ponctuelle de vacciner, il est devenu depuis 2005 un objectif de dose à atteindre en fonction des années de naissance. Ainsi les individus étant nés après 1991 devaient recevoir un total de 2 doses, et les individus nés entre 1980 et 1991 ne devaient avoir reçu qu'une dose.

Le rattrapage vaccinal a été simplifié en 2011 et depuis, toutes personnes nées après 1980 devraient recevoir un total de 2 doses (91).

D.4.2.2. Pour les professions à risque (annexe 4)

Les premières recommandations vaccinales professionnelles contre la rougeole voient le jour en 2005 (90). Ces recommandations ciblent les professionnels de santé, nés avant 1980, non vaccinés, sans antécédent certain de rougeole. Si leur sérologie rougeoleuse est négative, il est alors recommandé que leur soit administrée une dose de vaccin trivalent à valence rougeole mais aussi oreillons et rubéole.

Ces recommandations restent sensiblement les mêmes jusqu'en 2011, année où les indications seront largement étendues (91). Depuis, sont aussi concernés les professionnels en charge de la petite enfance et le contrôle sérologique préalable systématique n'est plus nécessaire.

L'abandon de cette sérologie, soumise à la discrétion du médecin du travail, soulève deux problèmes relatifs au risque vaccinal dans la pratique de la médecine du travail : celui de la responsabilité du médecin du travail et celui de l'obligation imposée au chef d'établissement d'éviter les risques.

Responsabilité du médecin du travail et de l'employeur

L'article L4622-3 du Code du Travail stipule : « Le rôle du médecin du travail est exclusivement préventif. Il consiste à éviter toute altération de la santé des travailleurs du fait de leur travail ». Dans le cadre de la médecine du travail, les vaccinations sont réalisées dans le but exclusif de prévention des risques professionnels (92).

L'État n'engage sa responsabilité que pour les vaccinations obligatoires. En revanche, prescrites ou pratiquées par lui-même, mêmes recommandées, le médecin du travail assume la responsabilité des vaccinations et des éventuels accidents vaccinaux.

L'article R4426-6 du Code du Travail précise que « l'employeur recommande, s'il y a lieu et sur proposition du médecin du travail, aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées ».

Par conséquent lorsque le médecin du travail pratique une vaccination à un travailleur immunisé, il engage sa responsabilité et celle de l'employeur pour une exposition non nécessaire à un risque vaccinal.

Obligation légale imposée au chef d'établissement

La directive européenne 89/391/CEE du 12 juin 1989 a placé l'évaluation des risques au sommet de la hiérarchie des principes généraux de prévention (93) ; ce qui est transposé en droit français dans l'article L4121-1 du Code du Travail par l'obligation de « prend[re] les mesures nécessaires pour assurer la sécurité et protéger la santé physique et mentale des travailleurs ».

Dans l'esprit de la loi, l'employeur doit donc s'assurer que les mesures sont bien nécessaires et ne constituent pas en elles-mêmes un risque préjudiciable à la santé des travailleurs.

D.4.3. Estimations de la CV en France

D.4.3.1. Modes d'estimation de la CV en France

En France, les estimations de la CV reposent essentiellement sur les données des certificats de santé du 24^e mois et des enquêtes annuelles sur la santé des enfants et adolescents scolarisés. Un cycle triennal d'enquêtes concerne successivement les enfants de grande section de maternelle, du cours moyen de 2^e année et de la 3^e année du second cycle.

Les estimations de la CV en France sont donc exprimées en fonction de 4 âges : 24 mois, 6 ans, 11 ans et 15 ans.

Il existe une certaine inertie dans le système d'estimation de la CV car, sans compter le temps nécessaire à la récupération, l'analyse et la diffusion des résultats, il faut attendre plusieurs mois avant de pouvoir évaluer les répercussions d'un changement des recommandations vaccinales.

Le site de l'InVS donne les estimations de la CV (1).

i. CV1 à 24 mois

Depuis 1995, la CV1 à 24 mois est supérieure à 80%. Elle franchit ponctuellement le seuil des 90% en 2007 (tableau 4).

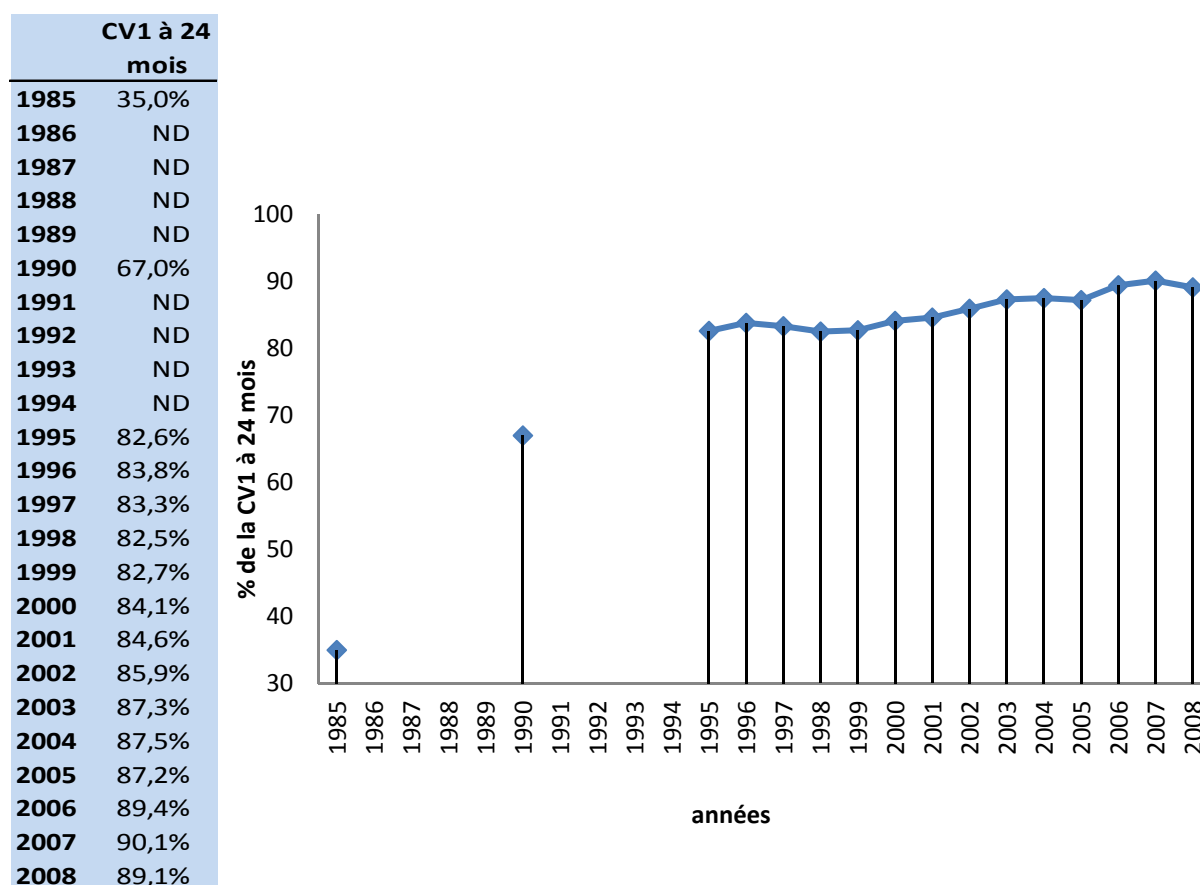


Tableau 4 : CV1 de la rougeole à 24 mois de 1985 à 2008 selon les données issues des certificats de santé (tableau et figure réalisés à partir des données Drees-InVS (1)).

ii. CV1 et CV2 à 6 ans

Selon les 2 enquêtes du cycle triennal réalisées en grande section de maternelle, la CV1 des enfants de 6 ans est restée stable entre 2002 et 2006.

En revanche durant cette période on note une amélioration de la CV2 à 6 ans qui passe de 28,1 à 44,3%. La CV2 des enfants de 11 ans s'est améliorée entre 2001 et 2005 (figure 4) (32,94,95).

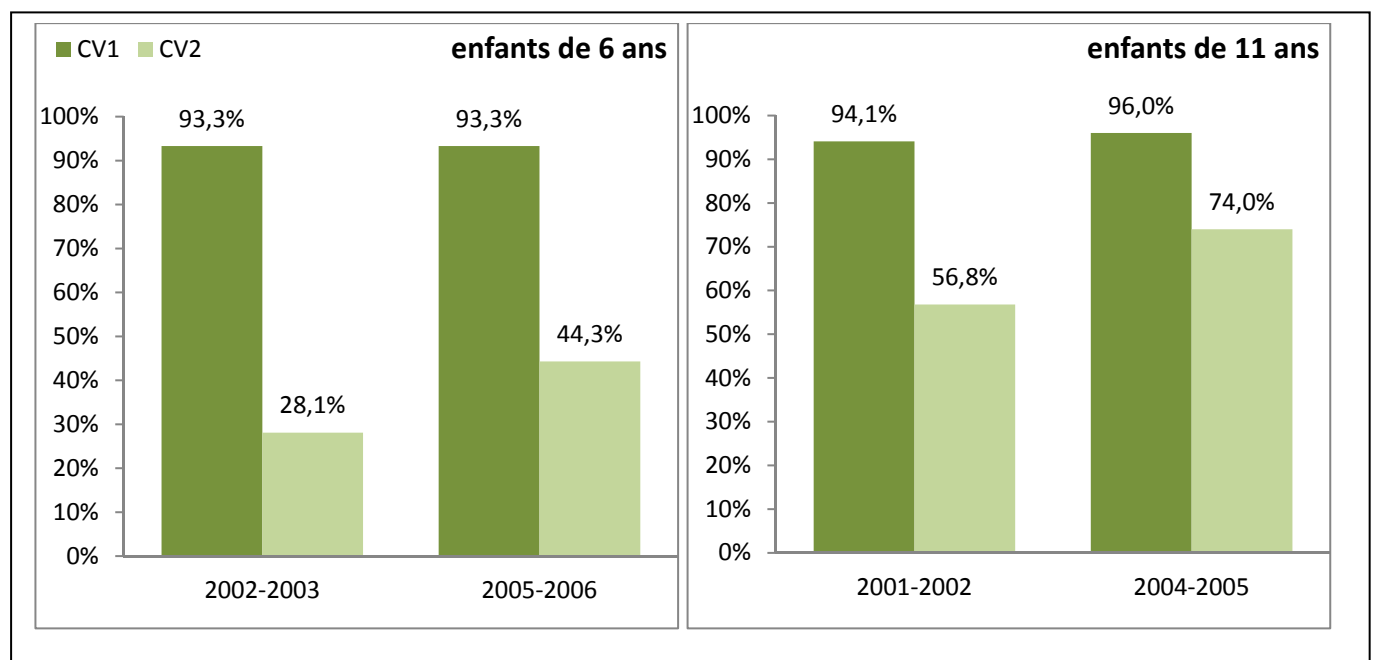


Figure 4 : estimations de la CV1 et CV2 en France (figure établie à partir des données du cycle d'enquête triennal sur la santé des enfants et adolescents scolarisés (32,94,95)) (à gauche les enfants de 6 ans, à droite ceux de 11 ans).

iii. Comparaison avec les autres pays de l'EUR

Comme les systèmes de santé sont différents et que les modes d'estimation de la CV varient d'un pays à l'autre, la comparaison des CV doit être faite avec prudence mais elle peut donner des indications intéressantes.

Comparaison de la CV entre les états de l'EUR en 2001

A l'horizon 2001, la CV en France est relativement faible par rapport aux autres pays de l'EUR (figure 5).

Les auteurs du rapport Systèmes de Santé en transition de 2004 concernant la France avancent que cette situation s'explique par le fait que les vaccinations sont presque toutes effectuées en secteur libéral à la différence d'autres pays où les vaccinations ont lieu dans des structures publiques et qui obtiennent une meilleure CV (96).

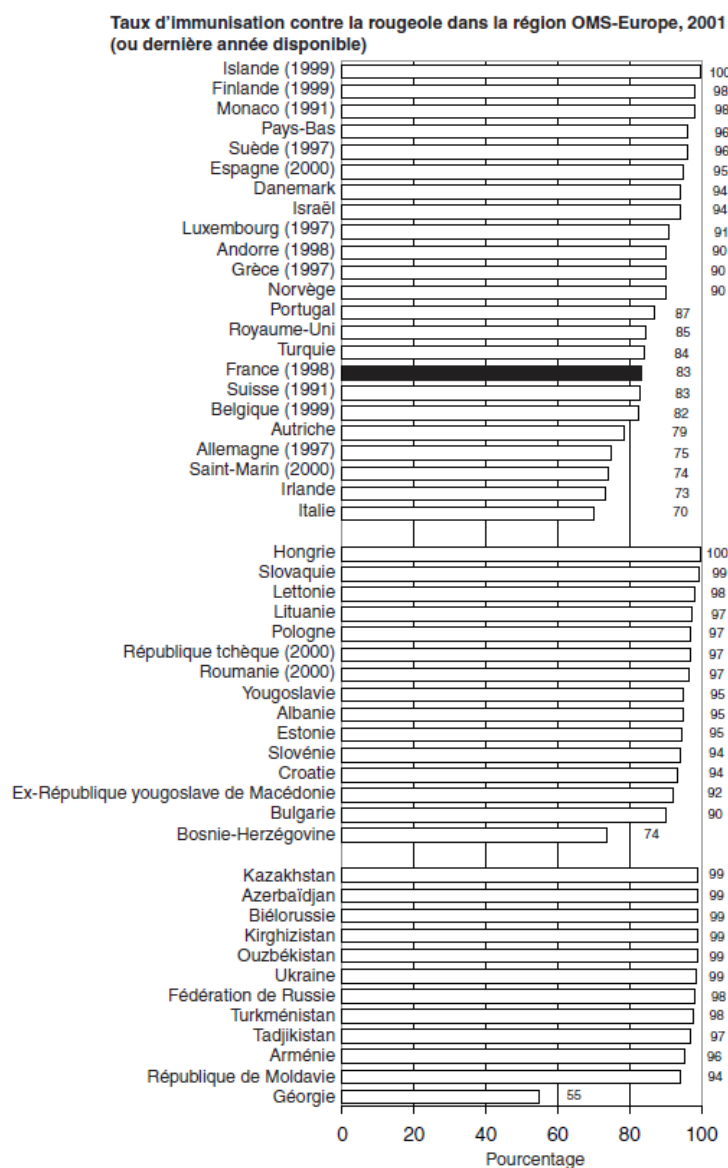


Figure 5 : Couverture vaccinale des pays de l'EUR, en 2001 (ou en fonction des données de la dernière année qui était disponible en 2004) d'après Sandier, 2004 (96).

Comparaison de la CV entre les états de l'EUR en 2004

En 2004, la CV de la France est basse parmi les pays de l'EUR (figure 6) (22).

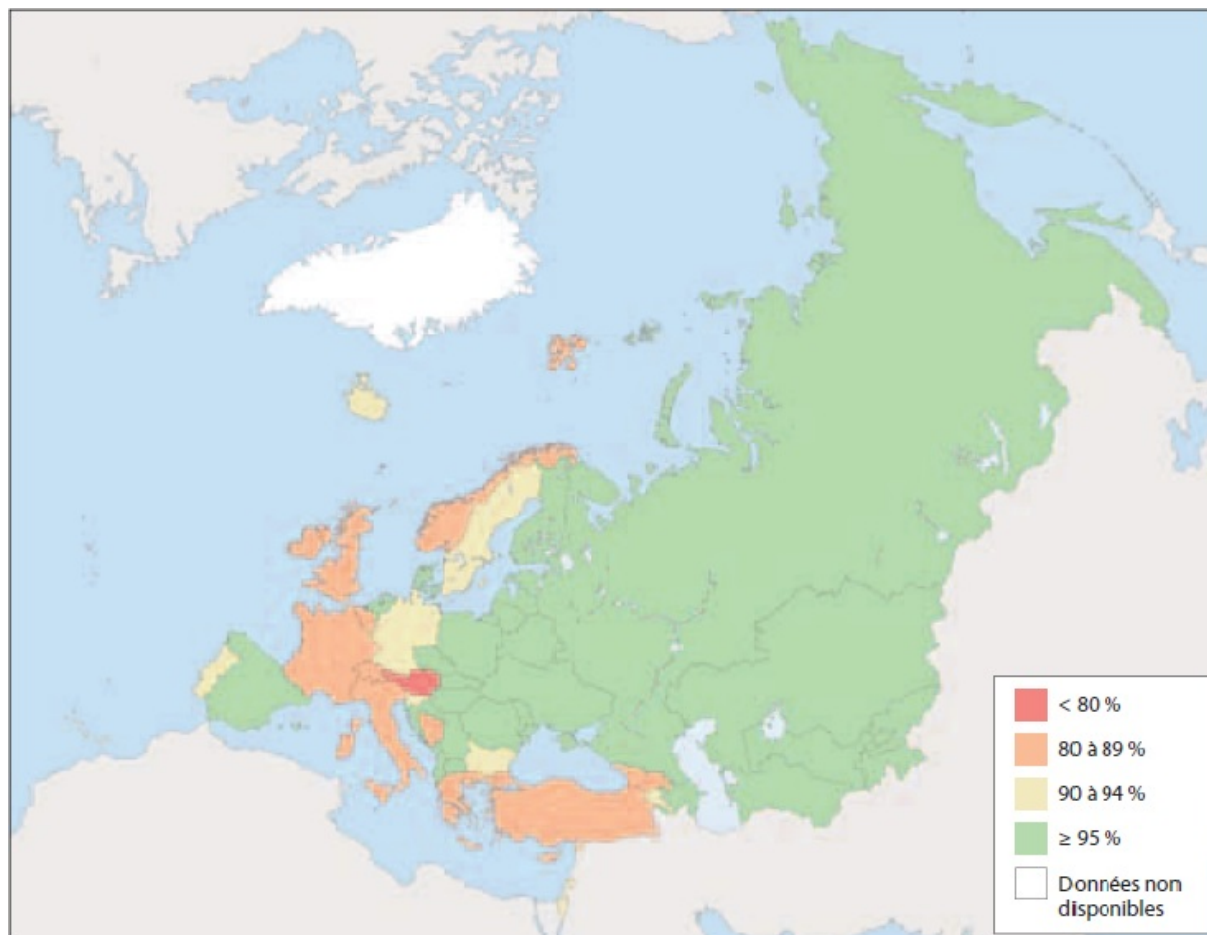
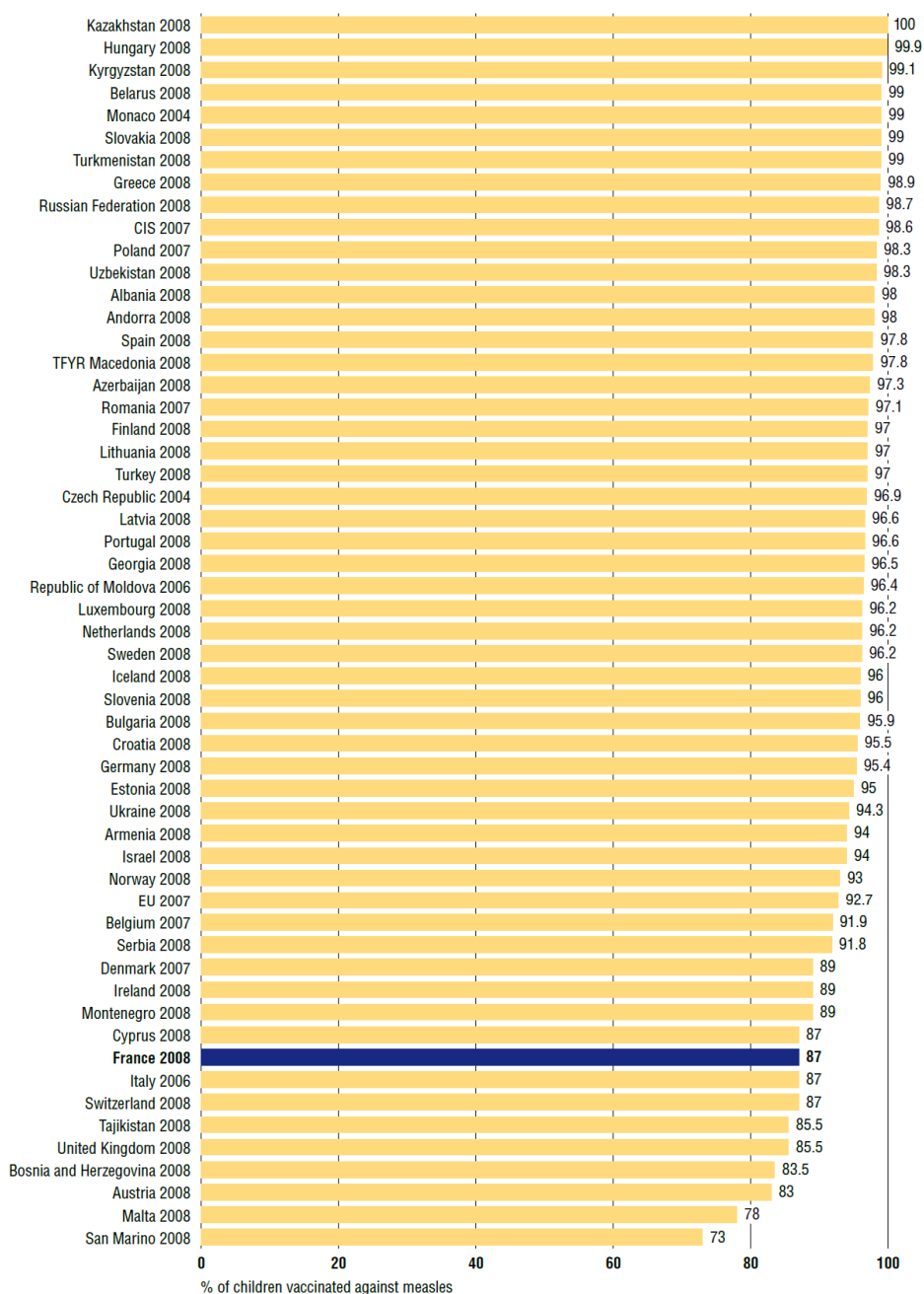


Figure 6 : carte de l'EUR comparant les niveaux de la CV1 entre les différents états d'après le Ministère de la Santé et des Solidarités, 2005 (22).

Comparaison de la CV entre les états de l'EUR en 2009

En 2009, le taux de CV de la France est en dessous de la moyenne de l'Union Européenne des 27 et appartient au groupe des 10 pays de l'EUR qui ont les CV les plus faibles (figure 7) (97).

Levels of immunization for measles in the WHO European Region, latest available year



Source: WHO Regional Office for Europe 2009.

Notes: CARK: Central Asian Republics and Kazakhstan; CIS: Commonwealth of Independent States; Eur-B,C: Regions as in the WHO list of Member States, last available year; TFYR Macedonia: The former Yugoslav Republic of Macedonia.

Figure 7 : couverture vaccinale des pays de l'EUR, en 2009 (ou en fonction des données de la dernière année disponible en 2010) d'après Chevreul, 2010 (97).

D.4.4. Incidence

D.4.4.1. Évolution de l'incidence

De 1987 à 1994, le RS a observé une diminution continue de l'incidence annuelle passant respectivement de 900 cas à 77 cas par 100 000 (tableau 5) (82).

Entre 1994 et 1997, l'incidence augmente respectivement de 77 cas à 140 cas par 100 000, ce qui correspond à l'incidence annuelle estimée pour 1993 (82).

Puis de 1997 jusqu'à 2006-2007, on observe de nouveau une décroissance de l'incidence annuelle : 0,1 cas par 100 000 en 2006 et 2007 (98).

Enfin, depuis 2008, une épidémie de rougeole sévit en France (2), 0,95 cas par 100 000 en 2008, 2,5 cas par 100 000 en 2009, 7,85 cas par 100 000 en 2010 et environ 24 cas par 100 000 en 2011 pour 14 966 cas déclarés (1). Le nombre de cas déclarés annuellement a augmenté environ d'un facteur 3 chaque année de 2008 à 2011 (tableau 5).

| années | incidence annuelle estimée en France (nouveaux cas/100 000/an) | | nombre de cas annuel estimé en France | | nombre de cas recensés par le RS |
|--------|---|------|---------------------------------------|--------|----------------------------------|
| | RS | MDO | RS | MDO | RS |
| 1984 | ND | | ND | | ND |
| 1985 | ND | | ~300 000 | | ND |
| 1986 | ND | | 315 000 | | ND |
| 1987 | 900 | | 505 000 | | ND |
| 1988 | ND | | ND | | ND |
| 1989 | ND | | ND | | ND |
| 1990 | ND | | ND | | ND |
| 1991 | ND | | ND | | ND |
| 1992 | ND | | ND | | ND |
| 1993 | 140 | | ND | | ND |
| 1994 | 77 | | ND | | 235 |
| 1995 | 95 | | 54 000 | | ND |
| 1996 | 115 | | 65 900 | | 286 |
| 1997 | 140 | | 80 000 | | 300 |
| 1998 | 32 | | 17 900 | | 75 |
| 1999 | 29 | | 16 800 | | 83 |
| 2000 | 25 | | 10 121 | | 25 |
| 2001 | 12 | | 8 460 | | 22 |
| 2002 | 12 | | 5 200 | | 12 |
| 2003 | 16 | | 10 400 | | 18 |
| 2004 | 7 | | 4 448 | | 8 |
| 2005 | 7 | | 4 100 | | 8 |
| 2006 | non estimée | 0,1 | non estimé | | 1 |
| 2007 | non estimée | 0,1 | non estimé | | 7 |
| 2008 | 6 | 0,95 | 3977 | 604 | 16 |
| 2009 | | 2,5 | | 1 544 | |
| 2010 | | 7,85 | | 5 021 | |
| 2011 | | 24 | | 14 966 | |
| 2012 | | ND | | ND | |

données du Réseau Sentinelles

données des déclarations obligatoires

selon (22)

ND: non disponible

Tableau 5 : nombre de cas et incidence de la rougeole de 1984 à 2012 (tableau établi à partir des données du Réseau Sentinelles et des déclarations obligatoires).

D.4.4.2. Comparaison avec les autres pays

La France n'est malheureusement pas un pays modèle au sein de l'EUR. En 2010, elle a été avec la Bulgarie le pays de l'EUR qui présentait la plus forte incidence et qui exportait le plus de cas vers des pays ou régions en voie d'élimination de la rougeole (99).

Bien qu'il faille prendre cette information avec prudence car l'efficacité de la surveillance n'est probablement pas la même, en 2010, la France a dénombré 5 021 cas (1) alors que l'Éthiopie⁸, qui elle aussi subissait une épidémie, en dénombrait 4 235 (74).

D.4.5. Caractéristiques épidémiologiques de l'épidémie

Les flambées épidémiques qui ont sévi en France depuis 2008 présentent des caractéristiques qui la distinguent de l'endémie pré-vaccinale. Les vagues successives ont confirmé ces différences épidémiologiques (2).

Avant la vaccination, l'âge médian de la rougeole était de 4 à 7 ans. Puis au cours de l'ère vaccinale, les cas de rougeole ont concerné de plus en plus fréquemment des enfants plus âgés. Le nombre de cas concernant les plus de 10 ans était inférieur à 10% avant 1983, de 13% en 1985 et de 62% en 2002 (22).

Cette tendance est confirmée pour l'épidémie qui sévit depuis 2008 avec un âge médian situé entre 12 et 16 ans et plus de 25% des cas concernant les plus de 20 ans (1,2).

Les nourrissons sont plus fréquemment atteints qu'auparavant : 10% des cas sont survenus chez les moins de 1 an dont la moitié chez les moins de 9 mois (1).

En 2011, l'incidence annuelle a été de 47 cas par 100 000 pour les 20-29 ans et de 135 cas par 100 000 pour les moins de 1 an alors que dans l'ensemble de la population elle était d'environ 24 cas par 100 000 (55).

⁸ L'Éthiopie compte plus de 82,5 millions d'habitants selon les estimations du World Factbook.

D.4.5.1. Proportion non négligeable d'individus vaccinés

Parmi les cas de rougeole déclarés en 2010, environ 80% sont survenus chez des personnes n'ayant jamais été vaccinées, 13% chez des personnes ayant reçu une dose.

Pour la tranche d'âge des 20-29ans : 70% n'étaient pas vaccinés et 22% n'avaient reçu qu'une dose (1).

D.4.5.2. Augmentation de la proportion des hospitalisations et des complications

Près d'un quart des cas de rougeole a nécessité une hospitalisation.

Les complications ont été plus fréquentes chez les moins de 1 an et les plus de 20 ans, elles sont survenues dans environ un tiers des cas.

Plus d'un quart des cas chez les plus de 30 ans se sont compliqués d'une pneumopathie (2).

D.4.5.3. Augmentation du nombre de cas liés à une transmission nosocomiale

En 2008, 8 cas nosocomiaux ont été recensés (100), 10 en 2009 et environ 60 cas en 2010 (1,17).

D'octobre 2008 à avril 2011, ce sont 118 cas nosocomiaux qui ont été déclarés, ceux-ci concernaient le personnel soignant dans 3 chaînes de transmission sur 4 (2). Sur une période de temps comparable et avec un mode de surveillance identique, seuls 2 cas nosocomiaux avaient été déclarés entre 2005 et 2007 (17).

Ces données nous rappellent qu'avant l'ère vaccinale la rougeole était un fléau nosocomial. Dans les pays développés, la rougeole représentait alors environ 12% des infections nosocomiales (101).

Les personnes travaillant à l'hôpital étaient fortement exposées au risque nosocomial de la rougeole. En effet selon une étude américaine publiée en 1986, 40% des transmissions

nosocomiales de la rougeole avaient pour cible le personnel hospitalier alors qu'il n'était à l'origine que de 5% des transmissions de rougeole (schéma 5) (102).

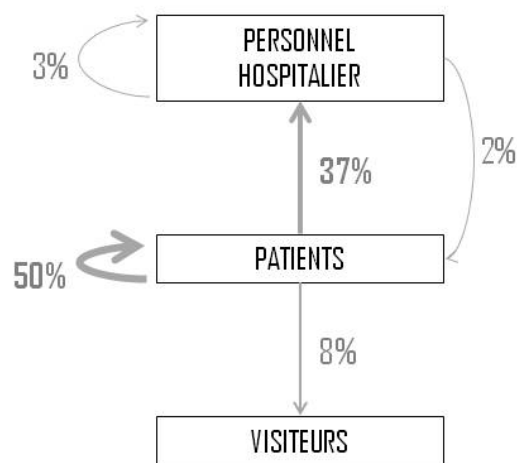


Schéma 5 : sens de transmission nosocomiale de la rougeole (schéma réalisé à partir des données de l'étude de Davis, 1986 (102)).

E. Conséquences d'une CV suboptimale

E.1. Lune de miel

Au début de l'ère vaccinale, l'addition de l'immunité conférée par la vaccination des plus jeunes à la forte immunité post-rougeoleuse de la population plus âgée, ayant déjà été en contact avec le VR, fait vite diminuer le nombre de sujets réceptifs. Ceci entraîne rapidement une réduction de la circulation du VR (103).

Il s'ensuit une période appelée la lune de miel pendant laquelle est observée une forte diminution de l'incidence, des complications et de la mortalité liées à la rougeole (2).

Si une CV optimale est acquise rapidement et maintenue comme telle, la circulation du VR est alors interrompue et la lune de miel aboutit à l'élimination. Au sein de l'EUR, la Finlande est l'exemple d'une telle réussite (32).

En revanche si la progression de la CV est trop lente et maintenue sous le niveau optimal, l'immunité globale a tendance à diminuer à mesure que les individus ayant acquis une immunité post-rougeoleuse avant le début de l'ère vaccinale sont remplacés (104).

E.2. Lune de miel prolongée

La lune de miel peut être prolongée par l'introduction d'une 2^{de} dose dans le calendrier vaccinal (25).

L'existence de cette 2^{de} dose peut offrir une seconde opportunité de recevoir une 1^{re} dose à ceux qui n'avaient pas été préalablement vaccinés. Cependant des études de compliance au calendrier vaccinal ont montré qu'en pratique les personnes qui n'ont pas déjà été précédemment vaccinées reçoivent statistiquement moins souvent cette *deuxième dose* recommandée que les autres (105,106).

L'augmentation d'immunité globale, qui peut être attendue après l'introduction d'une 2^{de} dose dans un calendrier vaccinal, repose malheureusement plus sur le rattrapage des échecs vaccinaux primaires de la 1^{re} dose que sur une extension de la CV1.

Tant que ce gain d'immunité dans la population permet de compenser la perte d'immunité due au renouvellement générationnel, la lune de miel est prolongée (25).

Cette pérennisation de la lune de miel fait considérer à tort que l'élimination de la rougeole est atteignable avec une CV1 suboptimale (2).

Le souvenir de la situation pré-vaccinale s'estompant, la vaccination et les objectifs de CV ont tendance à être déconsidérés dans la population et même par les soignants. En 2009 en France, seulement 62,1% des soignants hospitaliers considéraient que la vaccination anti-rougeoleuse est justifiée pour eux (54). Dès lors, combien la pensaient-ils justifiée pour les patients ?

En réalité, plus la lune de miel se prolonge plus le taux de vaccination optimal à atteindre dans les nouvelles générations doit être élevé afin que l'immunité globale soit suffisante pour empêcher la circulation du VR. En effet, il est de plus en plus difficile d'obtenir une immunité globale optimale par le seul moyen de la vaccination quand la proportion d'individus ayant acquis une immunité post-rougeoleuse s'amenuise à mesure du renouvellement générationnel.

E.3. Lune de l'absinthe

Lorsque la CV1 suboptimale et le gain d'immunité apporté par la CV2 ne permettent plus de compenser la diminution de l'immunité post-rougeoleuse consécutive au renouvellement générationnel, la lune de miel prend fin et débute une phase de recrudescence de rougeole.

Nous appelons lune de l'absinthe cette phase de recrudescence en nous remémorant le Zadig de Voltaire qui, ne connaissant que trop bien l'expérience de la désillusion, « éprouva que le premier mois de mariage [...] est la lune de miel et que le second est la lune de l'absinthe ».

Au cours de la lune de l'absinthe sévissent des flambées épidémiques dont les caractéristiques épidémiologiques sont expliquées par les modes d'accumulation des sujets réceptifs (2).

Cette phase de recrudescence met en évidence le fait que l'immunité post-vaccinale contre la rougeole ne suit pas la *loi du tout ou rien*. Des formes subcliniques de rougeole peuvent survenir chez des individus ayant une immunité préalable et pourraient représenter une difficulté supplémentaire pour atteindre l'élimination de la rougeole.

E.3.1. Flambées épidémiques

La rougeole est une des maladies les plus contagieuses et des flambées épidémiques peuvent apparaître dans des populations contenant moins de 10% de personnes réceptives (107).

E.3.1.1. Accumulation de personnes réceptives par distribution hétérogène d'une immunité suboptimale

Les flambées épidémiques peuvent survenir du fait d'une distribution hétérogène de l'immunité. Des sous-populations très réceptives, abritées par une population générale insuffisamment immunisée, constituent un terrain favorable à des flambées épidémiques.

En 2008, des cas de rougeole initialement déclarés au sein d'une communauté opposée à la vaccination, située à Salzburg, ont été à l'origine de flambées épidémiques dans la population générale en Autriche (108) mais aussi en Bavière où la CV est de 85% (109).

E.3.1.2. Augmentation du nombre de nourrissons réceptifs

Les nourrissons nés de mères vaccinées sont protégés moins longtemps que ceux nés de mères ayant acquis une immunité post-rougeoleuse car leur taux d'Ac maternels à la naissance est plus faible (110).

Ce phénomène est d'autant plus marqué quand les mères vaccinées ont grandi pendant l'ère vaccinale sans que leur immunité ait été stimulée par le VR sauvage (111).

Une étude française portant sur 348 nourrissons a montré en 2006 que seulement 10% des enfants de 6 à 7 mois présentent un taux protecteur contre la rougeole (112).

Ceci explique sans doute pourquoi, lors des dernières flambées épidémiques françaises, environ 5% des cas sont malheureusement survenus chez des enfants de moins de 9 mois (1).

E.3.1.3. Accumulation de personnes réceptives chez les jeunes adultes

Le maintien d'une CV suboptimale a permis l'accumulation de sujets réceptifs parmi les jeunes adultes.

Les individus non vaccinés ayant grandi pendant la lune de miel ont eu une faible probabilité de rencontrer le VR pendant leur enfance et atteignent plus fréquemment l'âge adulte sans avoir acquis d'immunité contre la rougeole.

C'est pourquoi les flambées épidémiques touchent une proportion conséquente d'adultes jeunes. Au cours de l'année 2008, en France, 25% des cas de rougeole ont concerné des individus de plus de 20 ans (1).

E.3.2. Immunité et la loi du tout ou rien

Au début de l'ère vaccinale, il était estimé que l'immunité post-vaccinale conférait une protection longue et durable. Le modèle d'élimination considérait qu'un individu était soit immunisé soit réceptif à la rougeole.

Il est apparu que l'immunité post-vaccinale ne suit pas cette *loi du tout ou rien* (21).

E.3.2.1. Du déclin de l'immunité post-vaccinale à l'échec vaccinal secondaire

Lorsqu'elle n'est pas stimulée par le VR sauvage, l'immunité post-vaccinale peut diminuer.

Une enquête luxembourgeoise précisait, en 2003, que les individus vaccinés résidant dans une zone géographique où ne circule pas le VR ont en moyenne un taux d'Ac plus faible que celui des individus vaccinés résidant dans des zones où il circule (113).

En 2009, une note d'information de l'OMS signalait qu'« on ne sait pas avec certitude si une dose unique du vaccin, sans rappel naturel par des expositions récurrentes à la rougeole, assure une protection définitive tout au long de la vie » (21).

Il est montré que le taux d'Ac tend à décroître après la vaccination et qu'il peut tomber en dessous du seuil de réceptivité (114,115). Certains auteurs ont évalué qu'en l'absence de

stimulation la moitié des individus n'ayant reçu qu'une dose devient réceptive en 25 ans (116).

Ainsi, des individus insuffisamment vaccinés et ayant grandi pendant la lune de miel courent le risque de devenir réceptifs à l'âge adulte. Cela pourrait en partie expliquer pourquoi 22% des 20-29 ans atteints de rougeole en France en 2010 avaient reçu une dose de vaccin (1).

Ce déclin de l'immunité post-vaccinal est aussi observé chez les individus ayant reçu 2 doses mais dans une moindre mesure (103,117).

E.3.2.2. Formes subcliniques

i. Formes subcliniques, VMML, stimulation de l'immunité et séroconversion⁹

Dans la littérature, il apparaît que les notions de forme subclinique, VMML, stimulation de l'immunité décrivent le même phénomène de séroconversion chez des individus ayant une immunité contre la rougeole.

Formes subcliniques

En 1985, une épidémie de rougeole a sévi dans une école américaine quelques semaines après la réalisation d'une enquête sérologique. Chen, l'auteur de cette enquête, a pu caractériser *a posteriori* la protection conférée par l'immunité anti-rougeoleuse (27,119). Il existe 3 degrés de protection contre la rougeole en fonction du titre d'Ac¹⁰ (schéma 6) :

- en dessous d'un titre de 1/120, il n'y a pas de protection contre le VR, les sujets sont réceptifs et peuvent contracter la rougeole ;
- au-dessus d'un titre 1/1052, la protection contre le VR est complète ;
- entre ces 2 seuils, les sujets sont susceptibles de présenter une *forme subclinique* de rougeole.

⁹ Nous utilisons la définition différenciant séroconversion et réponse sérologique (*seroresponse*), telle que décrite, pour l'immunité de la rougeole, dans une étude menée sous la direction d'un groupe d'experts de l'OMS : la séroconversion est l'augmentation du taux d'Ac d'un facteur 2, 3 ou 4 passant ainsi d'un taux faible à un taux élevé (118).

¹⁰ Les analyses sérologiques ont été réalisées par des tests de neutralisation par réduction des plages (PRNT), technique de référence.

Ces *formes subcliniques* sont des formes atténuées ou incomplètes, de diagnostic clinique difficile. Cependant l'ascension du taux d'Ac consécutive à la réaction du système immunitaire permet le diagnostic paraclinique sur des prélèvements appariés effectués avant et après l'affection.

Dans un article publié en 2011, Moss définit les *formes subcliniques* comme étant, après exposition au VR sauvage, une *séroconversion* d'un facteur 4 chez un individu resté asymptomatique¹¹, qui avait probablement « un peu d'immunité préalable » contre la rougeole (14).

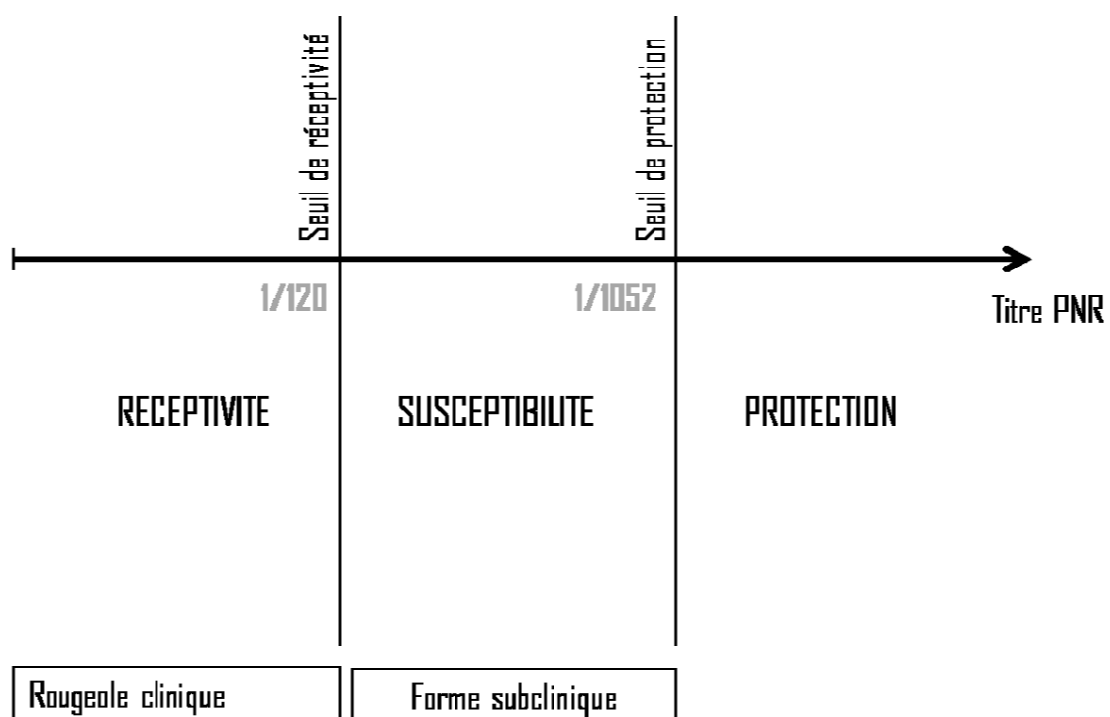


Schéma 6 : les différents degrés de protection selon les 2 seuils d'Ac (schéma réalisé à partir des données de Chen et coll., 1989 et 1990 (27,119)).

VMMI

En 1990, une étude menée par Edmonson met en évidence des rougeoles confirmées sérologiquement dont les manifestations cliniques sont atténuées. Ces cas survenant chez des individus vaccinés, l'auteur les appelle « *vaccine-modified measles infections* » (VMMI) et il souligne que leur fréquence est sans doute sous-estimée (120). De symptomatologie frustre, elles sont diagnostiquées par l'observation d'une *séroconversion* sur 2 prélèvements appariés.

¹¹ ou paucisymptomatique, le terme anglais *subclinical* recouvrant le sens d'asymptomatique et de paucisymptomatique.

Stimulation

En 2004, une enquête sérologique longitudinale montre que la *stimulation* de l'immunité post-vaccinale ne peut avoir lieu qu'en dessous d'un titre d'Ac comparable à celui qui avait été déterminé antérieurement par Chen (103). Les auteurs définissaient alors la *stimulation* de l'immunité comme une *séroconversion* d'un facteur 3.

ii. Techniques actuelles de dosage et les données de la littérature

Malheureusement, il est difficile, en pratique courante, d'utiliser les données de la littérature concernant ces formes subcliniques.

Dans l'étude de Chen, les analyses sérologiques ont été réalisées par des tests de neutralisation par réduction des plages (PRNT), technique de référence. L'indisponibilité du sérum de référence international au moment de l'étude avait contraint l'auteur à utiliser un sérum fourni par la FDA (*Food and Drug Administration*) dont la concentration en UI n'est pas connue précisément actuellement.

De plus, l'OMS a remarqué un défaut de traçabilité de l'UI dans les sérums internationaux de référence successifs qu'elle a mis à disposition (121). Par conséquent, à ce jour, les seuils qui avaient pu être déterminés par Chen sont connus de manière approximative (118).

Ils ont été estimés par des études avec PRNT récentes entre 120 et 200 mUI/mL pour le seuil de réceptivité (118,122) et à environ 1 840 mUI/mL pour le seuil de protection (115).

Mais une autre difficulté complique la situation. Les techniques actuelles de dosages des Ac, plus facilement réalisables et moins coûteuses, sont le plus souvent des tests ELISA dits quantitatifs. Elles reposent sur la détection des Ac de la nucléocapside alors que le PRNT détecte les Ac neutralisant l'hémagglutinine et la protéine de fusion (122).

Selon les experts de l'OMS, ces techniques ELISA ne peuvent être standardisées sur le sérum actuel de référence (121). Le HCSP a d'ailleurs aussi rappelé que « les techniques de dosage des AC ne sont pas standardisées » et qu'elles « pose[nt] des problèmes d'interprétation » (136). Les résultats quantitatifs des techniques ELISA ne peuvent se substituer à ceux du PRNT (122).

Les tests ELISA dits *qualitatifs*, quant à eux, permettent de contrôler l'immunité contre la rougeole. Par rapport au PRNT, leur spécificité est proche de 100% et leur sensibilité est de l'ordre de 90% pour déterminer l'immunité des individus en fonction du seuil de réceptivité (122).

En pratique 100% des individus réceptifs sont effectivement identifiés séronégatifs alors que 10% des individus non réceptifs (mais presque exclusivement susceptibles) sont identifiés à tort comme séronégatifs. Fiables et comparables pour dépister les individus réceptifs, ils ne permettent pas non plus d'appréhender la problématique des formes subcliniques.

iii. Fréquence des formes subcliniques

Les formes subcliniques sont d'autant plus fréquentes que l'exposition au VR est élevée et que le taux d'Ac préalable est faible (123).

En 1992, une étude française a trouvé que parmi 117 enfants non vaccinés contre la rougeole, 102 étaient pourtant séropositifs. Parmi ces 102 enfants, 60 n'avaient aucun antécédent de rougeole connu des familles des médecins (124). Ceci a fait évoquer une fréquence importante des formes subcliniques (83).

Cinq études¹² réalisées entre 1995 et 1998 ont montré que 19 à 31% des individus vaccinés étaient réceptifs ou susceptibles. Ces individus vaccinés avaient des titres d'Ac inférieurs au seuil de protection et n'étaient donc pas protégés contre une forme subclinique (études citées par Mossong, 1999 (116)).

En 1999, un travail de modélisation mathématique a établi que dans un programme vaccinal à une dose, les formes subcliniques pourraient contribuer à la persistance de la circulation du VR et constituer un obstacle à l'élimination si un cas de rougeole conduisait à 1,24 cas secondaire parmi les individus vaccinés (116).

Plus récemment, une autre modélisation a pris en compte les phénomènes de déclin et de stimulation de l'immunité post-vaccinale dans une population où est maintenue une CV suboptimale comprise entre 84 et 90% à travers un programme vaccinal à 2 doses (125).

¹² Ces études ont eu lieu au Canada, au Royaume-Uni, au Brésil et au Luxembourg.

La simulation pour une CV de 84% montre une diminution importante des rougeoles cliniques et subcliniques pendant les 2 premières décennies suivie d'une forte ascension des formes subcliniques (à un niveau supérieur à celui de l'ère pré-vaccinale) accompagnée d'une augmentation plus modérée des cas de rougeoles cliniques (figure 8).

Réalisée en 2004, cette simulation avait prédit la recrudescence épidémique de la lune de l'absinthe tout en décrivant la baisse de l'incidence observée pendant la lune de miel. Elle laisse supposer que les formes subcliniques jouent un rôle pendant la lune de l'absinthe et que leur fréquence est importante.

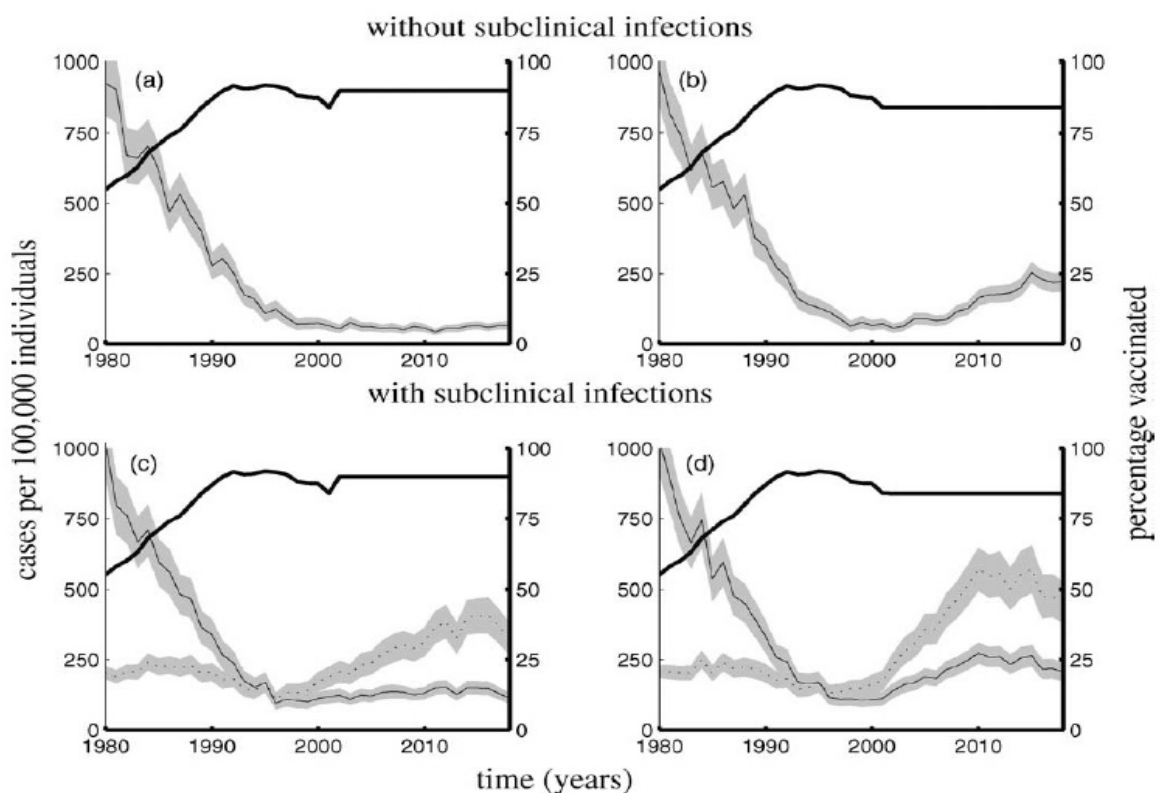


Figure 8 : modélisation de l'évolution de l'incidence des cas des rougeole (ligne pleine) et des formes subcliniques (ligne grisée) en fonction de plusieurs scénarios d'après Glass, 2004 (125) (les zones grises autour des lignes représentent l'intervalle de confiance ; la CV est indiquée par la ligne noire ; les scénarios sont : à gauche CV=90%, à droite CV=84%, en haut absence de forme subclinique, en bas modèles avec formes subcliniques).

E.3.3. Problèmes soulevés par la lune de l'absinthe

Pression sélective insuffisante et monotypie antigénique

La lune de l'absinthe fait suite au maintien prolongé d'une CV suboptimale. Celle-ci représente une pression sélective s'exerçant sur le VR, insuffisante pour atteindre l'éradication de la rougeole.

Il existe un risque théorique que les mutations génétiques du VR permettent l'émergence d'une souche sauvage contre laquelle l'immunité post-vaccinale, acquise contre une souche isolée il y a plusieurs décennies, soit inefficace. Une telle émergence remettrait en cause la monotypie antigénique des VR sauvages.

Il a été observé que le taux de mutation des VR sauvages ayant circulé entre 1996 et 2006 était plus élevé que le taux antérieurement rapporté (11).

En 2011, une étude portant sur 16 VR ayant circulé en Chine entre 2006 et 2007 a montré que la relation antigénique entre les souches vaccinales et ces VR étaient faibles. Bien que l'immunité post-vaccinale soit restée efficace, elle a été 4 fois moindre que ce qui était attendu (126).

Formes subcliniques, transmission du VR et stimulation de l'immunité

Il serait nécessaire de mieux connaître le rôle des formes subcliniques dans la transmission du VR afin de déterminer les conditions requises pour atteindre l'éradication de la rougeole (127). Cependant, en stimulant l'immunité, elles pourraient aussi participer au maintien d'une immunité durable dans la population.

II. ÉTUDE :

**ENQUÊTE DE SÉROPRÉVALENCE DE LA ROUGEOLE
CHEZ LES AGENTS HOSPITALIERS
N'AYANT PAS SATISFAIT
AUX RECOMMANDATIONS VACCINALES**

A. Présentation de l'étude

A.1. Problématique

Lorsqu'une CV suboptimale est maintenue de manière prolongée dans une population, une phase de recrudescence fait suite à la lune de miel.

La France connaît cette situation depuis 2008 avec des flambées épidémiques dont les caractéristiques épidémiologiques entraînent une augmentation de nombre de cas nécessitant une prise en charge en milieu hospitalier.

Les formes subcliniques, survenant chez des individus ayant une immunité préalable, sont bien décrites dans la littérature et leur fréquence serait importante lorsqu'est maintenue une CV suboptimale. Elles participeraient au phénomène de recrudescence en favorisant la circulation du VR et il est possible que certaines d'entre elles soient prises en charge en milieu hospitalier sans que le diagnostic n'ait été nécessairement établi.

Dans ce contexte, nous sommes amenés à considérer que les agents hospitaliers, du fait de leur activité professionnelle, sont probablement plus exposés à la circulation du VR que ne le sont les individus dans la population générale.

A.2. Objectifs

Notre étude a pour principal objectif de mettre en évidence les effets de l'exposition au VR sauvage sur la séroprévalence de la rougeole chez les agents hospitaliers qui n'ont pas satisfait aux recommandations vaccinales.

L'objectif secondaire est de déterminer s'il est préférable, dans le cadre de la médecine du travail en établissement de santé, de réaliser une sérologie avant la vaccination des agents qui n'ont pas satisfait aux recommandations vaccinales.

A.3. Hypothèses

Nous cherchons à vérifier 4 hypothèses.

Il existe une augmentation de la séroprévalence en fonction de l'ancienneté du fait de l'exposition au VR au sein du milieu hospitalier.

Les agents à l'embauche n'ayant pas ou peu été exposés au milieu hospitalier doivent faire l'objet d'une attention particulière quant à leur statut immunitaire en vue d'une éventuelle recommandation par rapport au risque nosocomial.

Les soignants sont plus exposés que les non-soignants au risque nosocomial de rougeole et il existe des pôles d'affectation où le risque d'exposition est plus important.

La sérologie préalable à la vaccination des agents n'ayant pas satisfait aux recommandations vaccinales est préférable.

B. Matériel et méthodes

B.1. Présentation succincte du CHU de Nice

Le Centre Hospitalier Universitaire de Nice (CHU de Nice) accueille des patients sur 7 sites distincts :

- l'hôpital l'Archet 1 et 2,
- l'hôpital de Pasteur,
- l'hôpital Saint-Roch,
- l'hôpital de Cimiez,
- le centre de convalescence de Tende,
- l'hôpital pédiatrique CHU-Lenval,
- l'Institut Universitaire de la Face et du Cou (IUFC).

En termes de personnel hospitalier, les 4 premiers sites de cette liste sont les principaux sites du CHU de Nice. Les 2 derniers sites sont des Groupements de Coopération Sanitaire (GCS) au sein desquels travaillent ensemble des agents du secteur public et du secteur privé.

Au niveau fonctionnel, le CHU de Nice est organisé en 23 pôles comptant 202 centres de responsabilité regroupant 1105 unités fonctionnelles.

Fin 2012, l'administration comptait 6406 agents hospitaliers travaillant au CHU de Nice.

B.2. Sources des données de l'étude

Base de données du service de médecine et de santé au travail du CHU de Nice

Dans le cadre des visites de médecine du travail, les statuts immunitaires des agents hospitaliers sont évalués. En ce qui concerne la rougeole, les médecins du travail recherchent en particulier les antécédents d'atteinte morbilleuse et d'injection(s) vaccinale(s).

Conformément à la politique vaccinale, ces informations prises en compte ne peuvent être « douteuse[s] » (91).

Un antécédent de rougeole est noté comme tel si l'agent peut apporter une preuve écrite de son existence (certificat, carnet de santé...).

De même, *un antécédent vaccinal* doit faire l'objet d'une trace écrite (mention d'une date et de la signature du professionnel ayant pratiqué la vaccination...) pour être retenu.

Selon le statut immunitaire de l'agent, la conduite à tenir est déterminée en fonction du calendrier vaccinal en vigueur pour le personnel hospitalier et du risque biologique auquel est exposé l'agent.

Afin de faciliter le suivi des agents par rapport aux obligations et recommandations vaccinales, le service de médecine et santé au travail renseigne et utilise, depuis le 01/01/2008, une base de données colligeant les informations relatives aux statuts immunitaires des agents hospitaliers.

Cette base de données a pour vocation d'être exhaustive sans hiérarchiser le recueil des informations. Son renseignement est réalisé par les infirmières de chaque unité quand l'activité du service le leur permet.

Les informations relatives à la rougeole colligées sont la date d'un antécédent de rougeole, la (les) date(s) du (des) injection(s) vaccinale(s), la date et le résultat d'une sérologie rougeole.

Nous appelons sérologie rougeole le contrôle d'immunité contre la rougeole réalisé sur un prélèvement sanguin à partir d'un test ELISA. Son résultat est qualitatif : positif, équivoque ou négatif.

Données administratives

Nous avons utilisé les données administratives des agents afin de préciser leur date d'entrée au CHU de Nice.

B.3. Définition de la population étudiée

B.3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Afin de pouvoir répondre aux objectifs fixés, nous étudions les facteurs pouvant avoir une influence significative sur les résultats sérologiques chez les agents n'ayant pas satisfait aux recommandations vaccinales. Les données nécessaires et les critères d'inclusion ont été établis afin de pouvoir répondre aux hypothèses préalablement exposées.

B.3.1.1. Sérologie rougeole

Nous avons utilisé les données contenues dans la base de données au 24/10/2012 qui est renseignée depuis le 01/01/2008.

Les agents pour lesquels une sérologie rougeole avait été renseignée ont été retenus : 1838 agents correspondaient à ce critère.

B.3.1.2. Statut par rapport aux recommandations vaccinales

Notre étude portant sur la séroprévalence de la rougeole des agents n'ayant pas satisfait aux recommandations vaccinales (annexe 3 et annexe 4), nous avons vérifié le statut de chaque agent à la date de réalisation de la sérologie.

Nous avons distingué :

- ceux ayant satisfait aux recommandations vaccinales à la date de la sérologie (RV+), c'est-à-dire remplissant *au moins une* de ces conditions :
 - un antécédent de rougeole ;
 - pour les personnes nées (strictement) avant 1980 : au moins une dose de vaccin ;
 - pour les personnes nées après 1980 : au moins 2 doses de vaccin ;
- ceux n'ayant pas satisfait aux recommandations vaccinales à la date de la sérologie (RV-), c'est-à-dire ceux remplissant ces conditions :
 - absence d'antécédent de rougeole ;
 - pour les personnes nées avant 1980 : aucune dose de vaccin ;
 - pour les personnes nées après 1980 : aucune ou une seule dose de vaccin.

1826 agents étaient RV- à la date de réalisation de la sérologie et ont été retenus pour la suite de l'étude (les sérologies des 12 agents RV+ non-inclus étaient positives).

B.3.1.3. Complétion des informations

i. Date d'entrée au CHU

Pour chacun de ces 1826 agents, la date d'embauche dans le CHU a été précisée grâce aux données administratives.

Cette information n'a pas été retrouvée pour 2 individus qui ont alors été exclus de l'étude (ces 2 personnes avaient des sérologies positives).

A noter que la date d'entrée au CHU, déterminée par l'administration, concerne chaque personne travaillant à l'hôpital quelle que soit la nature de sa relation contractuelle avec la Fonction Publique Hospitalière (FPH).

Ainsi cette date d'entrée correspond bien au début de l'exercice d'une activité professionnelle au sein du CHU que l'agent :

- soit fonctionnaire de la FPH tel que le définit la loi du 9 janvier 1986 ;
- soit contractuel de droit public ou de droit privé ;
- appartienne au personnel médical ou pharmaceutique dont les statuts sont définis dans le Titre V du Livre I^{er} de la 6^e partie du Code de la Santé Publique ;
- bénéficie d'un contrat aidé.

Cependant nous avons remarqué que, dans certaines rares situations, cette date d'entrée pouvait masquer une date antérieure lorsqu'un agent changeait de statut et de grade *simultanément* à l'occasion d'un nouveau contrat.

Bien que la proportion d'agents concernés soit très faible, ce biais aura pour conséquence de sous-estimer l'ancienneté effective de ces agents.

ii. Données manquantes

Nous avons complété les informations manquantes dans la base de données du service grâce aux données administratives : le pôle (31 fois) ; le grade (15 fois).

B.3.2. Population finale étudiée

La population étudiée est composée de 1824 agents pour lesquels nous connaissons les données suivantes : genre, date de naissance (DDN), date d'embauche au CHU, date de sérologie, résultat de la sérologie, date éventuelle d'une vaccination contre la rougeole, pôle et grade.

B.4. Définition des facteurs étudiés

Afin de pouvoir comparer les résultats sérologiques des individus entre eux alors que les sérologies n'ont pas été effectuées au même moment, nous avons défini certains facteurs en fonction de la date de sérologie.

i. Ancienneté

Il s'agit de l'ancienneté au moment de la réalisation de la sérologie.

Dans les cas où la sérologie a été réalisée à l'occasion d'une visite d'embauche antérieure à la date effective d'embauche, nous donnons une valeur nulle à l'ancienneté (aucune ancienneté).

Nous avons décidé de manière arbitraire que la notion d'ancienneté commence à avoir du sens une fois la première année révolue. Nous avons donc considéré que l'ancienneté de moins de 1 an (strictement inférieure à 1 an) permet de distinguer les agents pas ou encore peu exposés au milieu hospitalier des agents exposés significativement :

- les **agents à l'embauche** sont des individus, issus de la population générale, qui ont eu une sérologie avant ou pendant la première année de leur embauche au CHU de Nice ;
- les **anciens** sont les agents ayant exercé une activité professionnelle depuis au moins un an au sein de l'hôpital.

Les anciens pouvant avoir des temps d'exposition au milieu hospitalier plus ou moins long, nous exprimons le temps d'ancienneté par tranches de 5 ans. Grâce à ces distinctions, l'ancienneté représente un marqueur du temps d'exposition au milieu hospitalier (schéma 7).

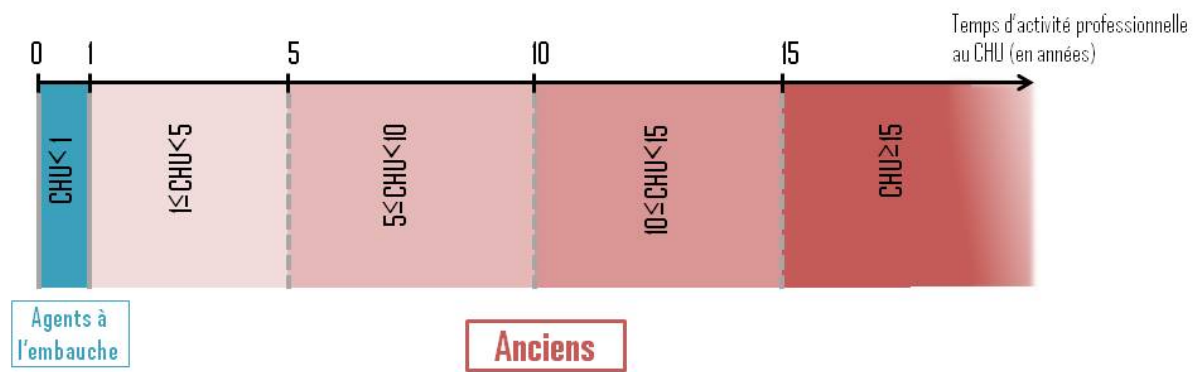


Schéma 7 : les degrés d'ancienneté en fonction du temps d'activité professionnelle au CHU de Nice.

ii. Âge

Il s'agit de l'âge au moment de la sérologie. Il peut être exprimé par tranches d'âge et permet de comparer les caractéristiques de la population à celles de la FPH.

iii. Date de naissance

Nous avons utilisé les dates de naissance des agents pour déterminer les groupes décennaux de naissance de notre population.

L'ère vaccinale a vraiment débuté en France en 1983 lorsque que le vaccin anti-rougeoleux a été introduit dans le calendrier vaccinal et recommandé pour les enfants de 12 mois.

Cependant pour rester cohérent avec les groupes décennaux de naissance et par respect des conventions, nous avons pris 1980 comme année repère pour déterminer *l'ère de naissance* des agents :

- ceux nés avant 1980 sont nés ou ont grandi dans l'ère pré-vaccinale ;
- ceux nés après 1980 sont nés ou ont grandi pendant l'ère vaccinale.

iv. Grade, type d'activité

Le grade est celui de l'agent au moment de la sérologie.

Le type d'activité correspond au statut de soignant ou de non-soignant d'un agent. Il est déterminé en fonction de son grade, en accord avec la description consignée dans le Répertoire Interministériel des Métiers de l'État (RIME) quand elle est disponible (128). La correspondance entre grades et types d'activité que nous avons retenue est disponible en annexe 6.

Nous avons considéré comme soignants les agents dont les grades qui, même s'ils ne conduisent pas normalement à exercer *stricto sensu* des activités de soin, amènent régulièrement à travailler dans l'environnement immédiat du patient.

Les grades d'ASH qualifié ou de ministre du culte illustrent bien cette situation. Ils ont été considérés comme entraînant une activité de soignant du fait d'une certaine *promiscuité* avec le patient.

Cette décision se justifie d'autant plus dans une étude portant sur la rougeole dont la contagiosité est importante, essentiellement par voie aérienne.

v. Pôle

Il correspond au pôle dans lequel l'agent hospitalier exerce son activité professionnelle.

B.5. Analyse statistique

L'analyse statistique a utilisé le test du Khi-2 pour vérifier l'hypothèse d'indépendance entre les variables. Nous avons considéré que l'hypothèse d'indépendance pouvait être rejetée si le résultat p du test était inférieur à 0,05.

C. Résultats

C.1. Analyse descriptive

C.1.1. Caractéristiques de la population

C.1.1.1. Genre

79,0% sont des femmes (n=1441), 21,0% sont des hommes (n=383).

C.1.1.2. Type d'activité

69,8% sont des soignants (n=1274), 30,2% sont des non-soignants (n=550).

C.1.1.3. Âge au moment de la sérologie

L'âge moyen au moment de la sérologie est de 38,9 années. L'âge médian est de 38,5 années.

26,9% ont moins de 30 ans (n=490), 19,6 % ont plus de 50 ans (n=362) (tableau 6).

La proportion des plus de 55 ans est de 7,9% (n=145). 70,8% sont nés avant 1980 (n=1291).

| | n | % | % |
|---------|------|--------|--------|
| [0-20[| 18 | 1,0% | 26,9% |
| [20-30[| 472 | 25,9% | |
| [30-40[| 501 | 27,5% | 53,3% |
| [40-50[| 471 | 25,8% | |
| [50-60[| 345 | 18,9% | 19,8% |
| [60-++[| 17 | 0,9% | |
| TOTAL | 1824 | 100,0% | 100,0% |

Tableau 6 : répartition en fonction des tranches d'âge (en années).

C.1.1.4. Groupes décennaux de naissance

L'année de naissance la plus ancienne est 1944, la plus récente 1993, la médiane est 1970.

Peu de personnes sont nées avant 1950 ou après 1990 (tableau 7)

| | n | % |
|------------------|------|--------|
| 1940-1949 | 12 | 0,7% |
| 1950-1959 | 326 | 17,9% |
| 1960-1969 | 487 | 26,7% |
| 1970-1979 | 466 | 25,5% |
| 1980-1989 | 498 | 27,3% |
| 1990-1999 | 35 | 1,9% |
| TOTAL | 1824 | 100,0% |

Tableau 7 : répartition en fonction des décennies de naissance.

C.1.2. Répartition des effectifs

C.1.2.1. Genre et type d'activité

La proportion de femmes chez les soignants est plus élevée que chez les non-soignants, 83,2% contre 69,3% respectivement (tableau 8).

| | non soignants | | soignants | | TOTAL | |
|---------------|---------------|--------|-----------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| femmes | 381 | 69,3% | 1060 | 83,2% | 1441 | 79,0% |
| hommes | 169 | 30,7% | 214 | 16,8% | 383 | 21,0% |
| TOTAL | 550 | 100,0% | 1274 | 100,0% | 1824 | 100,0% |

Tableau 8 : proportion de femmes et d'hommes en fonction du type d'activité.

C.1.2.2. Ère de naissance en fonction du type d'activité et du genre

L'année 1980 sert à distinguer ceux qui sont nés (et ont grandi) pendant l'ère pré-vaccinale de ceux qui sont nés (et ont grandi) pendant l'ère vaccinale.

70,8% des agents sont nés avant 1980 (n=1291) contre 29,2% après 1980 (n=533).

Ces proportions sont semblables chez les soignants et non-soignants (tableau 9) et chez les hommes et les femmes (tableau 10).

| | non-soignants | | soignants | | TOTAL | |
|--------------|---------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|
| | n | % | n | % | n | % |
| <1980 | 390 | 70,9% | 901 | 70,7% | 1291 | 70,8% |
| ≥1980 | 160 | 29,1% | 373 | 29,3% | 533 | 29,2% |
| TOTAL | 550 | 100,0% | 1274 | 100,0% | 1824 | 100,0% |

Tableau 9 : répartition des agents en fonction du type d'activité et de leur ère de naissance (par rapport à l'année 1980).

| | femmes | | hommes | | TOTAL | |
|--------------|-------------|---------------|------------|---------------|-------------|---------------|
| | n | % | n | % | n | % |
| <1980 | 1029 | 71,4% | 262 | 68,4% | 1291 | 70,8% |
| ≥1980 | 412 | 28,6% | 121 | 31,6% | 533 | 29,2% |
| TOTAL | 1441 | 100,0% | 383 | 100,0% | 1824 | 100,0% |

Tableau 10 : répartition des agents en fonction du genre et de leur ère de naissance (par rapport à l'année 1980).

C.1.3. Comparaison des caractéristiques de la population

La population étudiée a des caractéristiques proches de celles estimées de la FPH (129–131). Les proportions de femmes, de soignants et de femmes chez les soignants de notre population sont comparables à celles estimées de la FPH (tableau 11). Notre population est plus jeune avec un âge moyen de 38,9 ans.

| | estimations 2007 FPH | estimations 2011 FPH | estimations 2011 CHUN | population étudiée |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------|
| femmes en % | ND | 77,0% | ND | 79,0% |
| soignants en % | 69,5% | ND | 68,2% | 69,8% |
| femmes chez les soignants en % | 86,1% | ND | ND | 83,2% |
| <30 ans en % | ND | 12,9% | ND | 26,9% |
| ≥50 ans en % | 23,9% | 27,5% | ND | 19,6% |
| ≥55 ans en % | ND | 10,0% | ND | 7,9% |
| âge moyen en années | 41,4 | 42,1 | ND | 38,9 |

Tableau 11 : comparaison des caractéristiques de la population étudiée par rapport à celles de la FPH ou du CHU du Nice (CHUN).

C.2. Résultats sérologiques

C.2.1. Pour l'ensemble de la population étudiée

C.2.1.1. Résultats bruts

La proportion de résultats négatifs est de 4,4% (n=80), celle des résultats équivoques est de 1,8% (n=33) (tableau 12).

| | n | % |
|------------------|------|--------|
| POSITIVE | 1711 | 93,8% |
| EQUIVOQUE | 33 | 1,8% |
| NEGATIVE | 80 | 4,4% |
| TOTAL | 1824 | 100,0% |

Tableau 12 : résultats des sérologies rougeole.

C.2.1.2. Résultats *binaires*

Selon le calendrier vaccinal, l'injection d'un vaccin anti-rougeoleux est recommandée chez des soignants RV- nés avant 1980 dont le résultat sérologique est négatif. Inversement, la vaccination n'est pas préconisée chez ceux ayant une sérologie équivoque ou positive. C'est pourquoi nous exprimerons les résultats équivoques avec les résultats positifs (tableau 13).

| | n | % |
|-----------------|------|--------|
| POSITIVE | 1744 | 95,6% |
| NEGATIVE | 80 | 4,4% |
| TOTAL | 1824 | 100,0% |

Tableau 13 : résultats *binaires* des sérologies rougeole.

C.2.1.3. Sérologie en fonction du genre

La séroprévalence est identique chez les femmes et chez les hommes (tableau 14).

| | femmes | | hommes | | total | |
|-----------------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| POSITIVE | 1378 | 95,6% | 366 | 95,6% | 1744 | 95,6% |
| NEGATIVE | 63 | 4,4% | 17 | 4,4% | 80 | 4,4% |
| TOTAL | 1441 | 100,0% | 383 | 100,0% | 1824 | 100,0% |

Tableau 14 : résultats sérologiques en fonction du genre.

C.2.1.4. Sérologie en fonction du type d'activité

Le taux de séroprévalence est comparable chez les soignants et les non-soignants (tableau 15).

| | non-soignants | | soignants | | TOTAL | |
|-----------------|---------------|--------|-----------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| POSITIVE | 525 | 95,5% | 1219 | 95,7% | 1744 | 95,6% |
| NEGATIVE | 25 | 4,5% | 55 | 4,3% | 80 | 4,4% |
| TOTAL | 550 | 100,0% | 1274 | 100,0% | 1824 | 100,0% |

Tableau 15 : résultats sérologiques en fonction du type d'activité.

C.2.1.5. Sérologie en fonction de la cause du statut RV-

Les individus de notre population nés avant 1980 sont RV- car ils ne peuvent faire la preuve d'aucun antécédent vaccinal. Dans cette population le taux de séronégativité est de 2,2% (tableau 16).

Les individus nés après 1980 sont RV- (tableau 16) (figure 9) :

- soit parce qu'ils ne peuvent faire la preuve d'aucun vaccin, leur taux de séronégativité est de 12,3% (RR 4,4 par rapport aux individus RV- nés avant 1980) ;
- soit parce qu'ils ne peuvent faire la preuve que d'un vaccin, leur taux de séronégativité est de 7,0% (RR 3,2 par rapport aux individus RV- nés avant 1980) ($p < 8 \cdot 10^{-14}$).

| | <1980 | | 1 vaccin | | ≥1980 | |
|-----------------|--------------|--------|----------|--------|--------------|--------|
| | aucun vaccin | | | | aucun vaccin | |
| | n | % | n | % | n | % |
| POSITIVE | 1263 | 97,8% | 238 | 93,0% | 243 | 87,7% |
| NEGATIVE | 28 | 2,2% | 18 | 7,0% | 34 | 12,3% |
| TOTAL | 1291 | 100,0% | 256 | 100,0% | 277 | 100,0% |

Tableau 16 : résultats sérologiques en fonction de la cause du statut RV-.

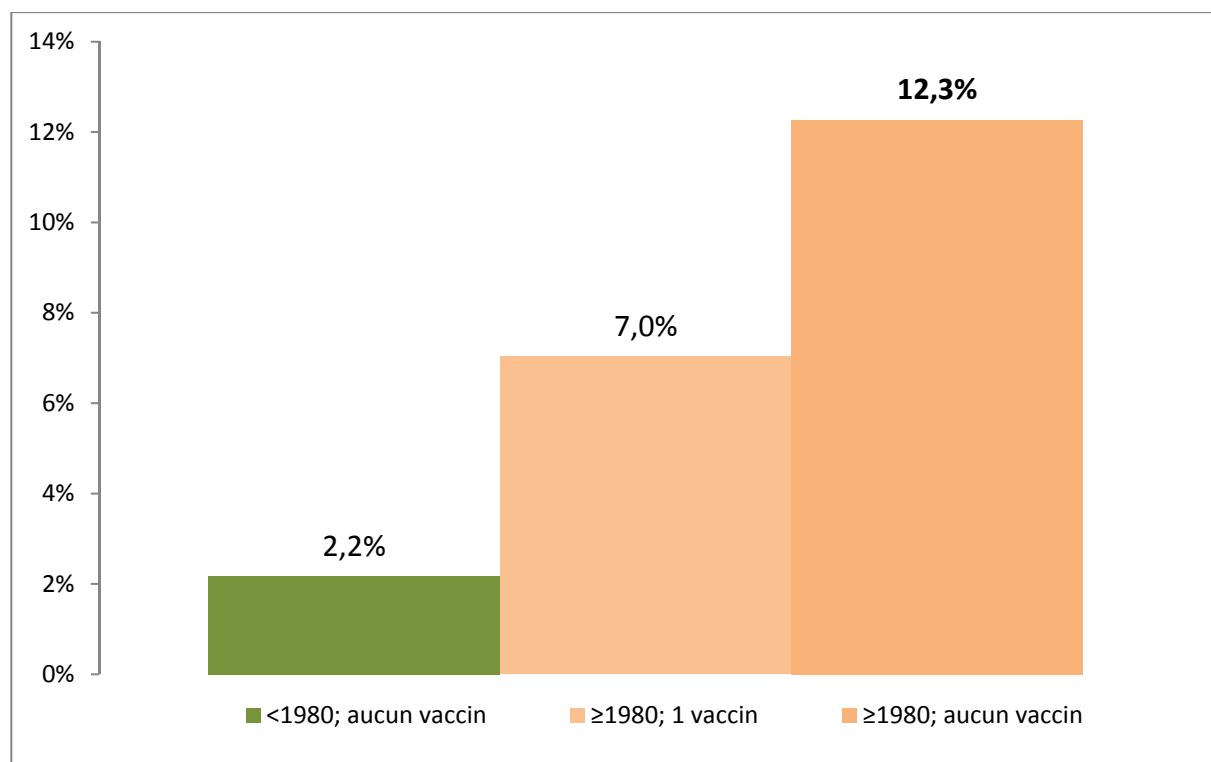


Figure 9 : séronégativité en fonction de la cause du statut RV-.

C.2.2. Pour les agents à l'embauche

Les agents à l'embauche qui ont moins d'un an d'ancienneté au CHU de Nice représentent 30,3% de la population de l'étude (n=552).

C.2.2.1. En fonction du genre

Le genre n'est pas un facteur de risque de séronégativité chez les agents à l'embauche ($p>0,6$) (tableau 17).

| | femmes | | hommes | | TOTAL | |
|-----------------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| POSITIVE | 385 | 91,2% | 121 | 93,1% | 506 | 91,7% |
| NEGATIVE | 37 | 8,8% | 9 | 6,9% | 46 | 8,3% |
| TOTAL | 422 | 100,0% | 130 | 100,0% | 552 | 100,0% |

Tableau 17 : résultats sérologiques exprimés en fonction du genre chez les agents à l'embauche.

C.2.2.2. En fonction de l'ère de naissance

Chez les agents à l'embauche, le taux de séronégativité est de 11,5% pour les personnes nées après 1980 alors qu'il est de 3,6% pour les personnes nées avant 1980 ($p<2\cdot 10^{-3}$) (tableau 18).

Le risque relatif d'être séronégatif est de 3 pour un agent à l'embauche né après 1980 par rapport à un agent à l'embauche né avant 1980.

| | <1980 | | ≥1980 | | TOTAL | |
|-----------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| POSITIVE | 213 | 96,4% | 293 | 88,5% | 506 | 91,7% |
| NEGATIVE | 8 | 3,6% | 38 | 11,5% | 46 | 8,3% |
| TOTAL | 221 | 100,0% | 331 | 100,0% | 552 | 100,0% |

Tableau 18 : résultats sérologiques des agents à l'embauche en fonction de leur date de naissance.

C.2.3. Pour les agents ayant un an ou plus d'ancienneté : les anciens

Les agents dits *anciens* qui ont un an ou plus d'ancienneté représentent 69,7% de la population de l'étude (n=1272).

C.2.3.1. En fonction du genre

Le genre ne semble pas être un facteur de risque de séronégativité chez anciens ($p>0,7$) (tableau 19).

| | femmes | | hommes | | TOTAL | |
|-----------------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| POSITIVE | 993 | 97,4% | 245 | 96,8% | 1238 | 97,3% |
| NEGATIVE | 26 | 2,6% | 8 | 3,2% | 34 | 2,7% |
| TOTAL | 1019 | 100,0% | 253 | 100,0% | 1272 | 100,0% |

Tableau 19 : résultats sérologiques chez les agents ayant plus d'un an d'ancienneté en fonction du genre.

C.2.3.2. En fonction du type d'activité

Le type d'activité ne semble pas être un facteur influençant les résultats sérologiques ($p>0,6$) (tableau 20).

| | non-soignants | | soignants | | TOTAL | |
|-----------------|---------------|--------|-----------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| POSITIVE | 340 | 96,9% | 898 | 97,5% | 1238 | 97,3% |
| NEGATIVE | 11 | 3,1% | 23 | 2,5% | 34 | 2,7% |
| TOTAL | 351 | 100,0% | 921 | 100,0% | 1272 | 100,0% |

Tableau 20 : résultats sérologiques chez les anciens en fonction du type d'activité.

C.2.3.3. En fonction du pôle

Le pôle dans lequel exerce l'agent en activité depuis un an ou plus ne semble pas influencer les résultats sérologiques ($p>0,5$) (tableau 21). La correspondance des pôles et de leurs codes est disponible en annexe 5.

| | POSITIVE | | NEGATIVE | | TOTAL | |
|-------|----------|--------|----------|-------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| MC02 | 158 | 96,3% | 6 | 3,7% | 164 | 100,0% |
| DI42 | 126 | 97,7% | 3 | 2,3% | 129 | 100,0% |
| MC01 | 115 | 97,5% | 3 | 2,5% | 118 | 100,0% |
| MT23 | 107 | 97,3% | 3 | 2,7% | 110 | 100,0% |
| MC04 | 108 | 99,1% | 1 | 0,9% | 109 | 100,0% |
| MC07 | 95 | 99,0% | 1 | 1,0% | 96 | 100,0% |
| MC09 | 89 | 96,7% | 3 | 3,3% | 92 | 100,0% |
| MC10 | 67 | 98,5% | 1 | 1,5% | 68 | 100,0% |
| MT22 | 59 | 98,3% | 1 | 1,7% | 60 | 100,0% |
| MT32 | 57 | 96,6% | 2 | 3,4% | 59 | 100,0% |
| GCS1 | 55 | 96,5% | 2 | 3,5% | 57 | 100,0% |
| DI43 | 46 | 97,9% | 1 | 2,1% | 47 | 100,0% |
| MA31 | 41 | 93,2% | 3 | 6,8% | 44 | 100,0% |
| MC08 | 29 | 96,7% | 1 | 3,3% | 30 | 100,0% |
| MC11 | 23 | 95,8% | 1 | 4,2% | 24 | 100,0% |
| MC14 | 18 | 100,0% | 0 | 0,0% | 18 | 100,0% |
| DI41 | 13 | 100,0% | 0 | 0,0% | 13 | 100,0% |
| MC05 | 12 | 100,0% | 0 | 0,0% | 12 | 100,0% |
| MT21 | 11 | 91,7% | 1 | 8,3% | 12 | 100,0% |
| GCS2 | 5 | 100,0% | 0 | 0,0% | 5 | 100,0% |
| MC12 | 2 | 66,7% | 1 | 33,3% | 3 | 100,0% |
| MC22 | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| MT24 | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| TOTAL | 1238 | 97,3% | 34 | 2,7% | 1272 | 100,0% |

Tableau 21 : résultats sérologiques des agents ayant plus d'un an d'ancienneté en fonction de leur pôle d'exercice.

C.2.3.4. En fonction de l'ère de naissance

Chez les anciens, le taux de séronégativité est de 6,9% pour les individus nés après 1980 alors qu'il est de 1,9% pour les individus nés avant 1980 ($p < 2 \cdot 10^{-4}$) (tableau 22).

Le risque relatif d'être séronégatif pour un ancien né après 1980 est de 3,6 par rapport à un ancien né avant 1980.

| | <1980 | | ≥1980 | | TOTAL | |
|-----------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| POSITIVE | 1050 | 98,1% | 188 | 93,1% | 1238 | 97,3% |
| NEGATIVE | 20 | 1,9% | 14 | 6,9% | 34 | 2,7% |
| TOTAL | 1070 | 100,0% | 202 | 100,0% | 1272 | 100,0% |

Tableau 22 : résultats sérologiques chez les anciens en fonction de leur date de naissance.

C.2.4. Pour les soignants

Les soignants RV- nés avant 1980 un taux de séropositivité est de 97,9%, comparable au taux de séropositivité des non-soignants de 97,7% ($p > 0,8$) (tableau 23).

| | non-soignants | | soignants | | TOTAL | |
|-----------------|---------------|--------|-----------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| POSITIVE | 381 | 97,7% | 882 | 97,9% | 1263 | 97,8% |
| NEGATIVE | 9 | 2,3% | 19 | 2,1% | 28 | 2,2% |
| TOTAL | 390 | 100,0% | 901 | 100,0% | 1291 | 100,0% |

Tableau 23 : résultats sérologiques en fonction du type d'activité chez les individus nés avant 1980.

Les soignants RV- nés après 1980 un taux de séropositivité est de 90,9%, comparable au taux de séropositivité des non-soignants de 90,0% ($p > 0,8$) (tableau 24).

| | non-soignants | | soignants | | TOTAL | |
|-----------------|---------------|--------|-----------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| POSITIVE | 144 | 90,0% | 337 | 90,3% | 481 | 90,2% |
| NEGATIVE | 16 | 10,0% | 36 | 9,7% | 52 | 9,8% |
| TOTAL | 160 | 100,0% | 373 | 100,0% | 533 | 100,0% |

Tableau 24: résultats sérologiques en fonction du type d'activité chez les individus nés après 1980.

C.3. Analyse corrélative

C.3.1. Influence de l'ancienneté

C.3.1.1. Résultats sérologiques en fonction des degrés d'ancienneté dans l'établissement

Plus l'ancienneté est élevée plus le taux de séronégativité diminue ($p < 10^{-6}$) (tableau 25). La décroissance la plus importante intervient après 5 ans d'ancienneté (figure 10).

| | CHU<1 | | 1≤CHU<5 | | 5≤CHU<10 | | 10≤CHU<15 | | CHU≥15 | | TOTAL | |
|-----------------|-------|--------|---------|--------|----------|--------|-----------|--------|--------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| POSITIVE | 506 | 91,7% | 170 | 93,4% | 220 | 96,9% | 174 | 97,8% | 674 | 98,4% | 1744 | 95,6% |
| NEGATIVE | 46 | 8,3% | 12 | 6,6% | 7 | 3,1% | 4 | 2,2% | 11 | 1,6% | 80 | 4,4% |
| TOTAL | 552 | 100,0% | 182 | 100,0% | 227 | 100,0% | 178 | 100,0% | 685 | 100,0% | 1824 | 100,0% |

Tableau 25 : résultats sérologiques en fonction des degrés d'ancienneté (nous notons CHU l'ancienneté au CHU de Nice en années).

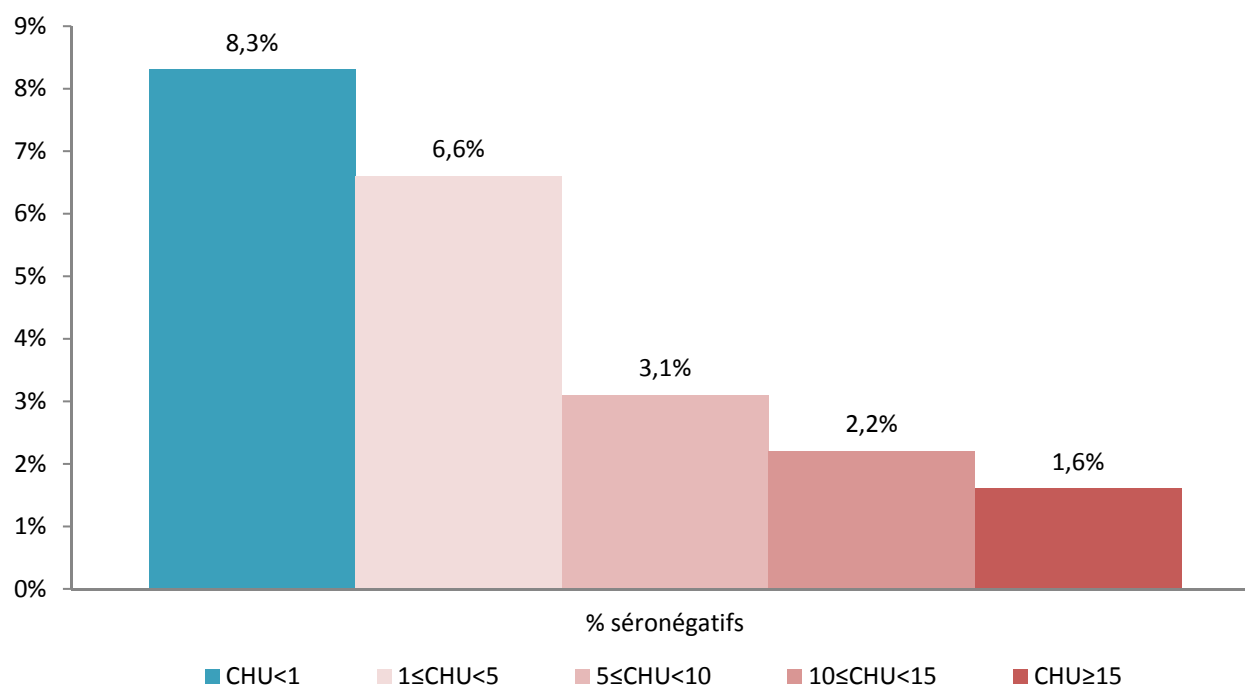


Figure 10 : taux de séronégativité en fonction des degrés d'ancienneté dans l'établissement.

C.3.1.2. Comparaison des résultats sérologiques des agents à l'embauche et des anciens

Le taux de séronégativité est de 8,3% chez les agents à l'embauche contre 2,7% chez les agents ayant plus d'un an d'ancienneté (tableau 26 et figure 11). Cette différence est significative ($p < 6 \cdot 10^{-8}$).

| | CHU<1 | | CHU≥1 | | TOTAL | |
|-----------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| POSITIVE | 506 | 91,7% | 1238 | 97,3% | 1744 | 95,6% |
| NEGATIVE | 46 | 8,3% | 34 | 2,7% | 80 | 4,4% |
| TOTAL | 552 | 100,0% | 1272 | 100,0% | 1824 | 100,0% |

Tableau 26 : résultats sérologiques en fonction de l'ancienneté chez les agents à l'embauche (CHU<1) et ceux ayant un an ou plus d'ancienneté dans l'établissement (CHU≥1).

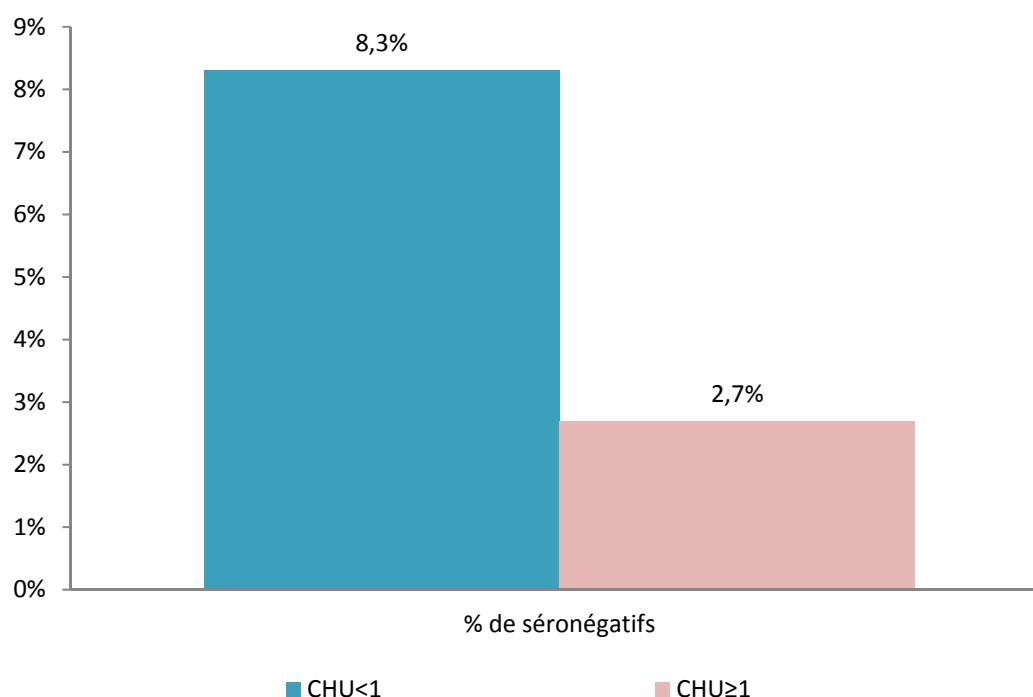


Figure 11 : taux de séronégativité des agents à l'embauche et de ceux ayant un an ou plus d'ancienneté.

C3.1.3. Variation de l'influence de l'ancienneté

Afin d'évaluer l'effet de l'ancienneté, nous exprimons la proportion de résultats séropositifs sur 5 années glissantes en fonction de l'ancienneté (figure 12).

Le taux de séropositivité de la population RV- étudiée s'accroît en fonction de l'ancienneté. Cette tendance est plus manifeste pour les individus nés après 1980. Parmi ceux-là, la tendance est encore plus importante pour les agents ayant reçu un vaccin.

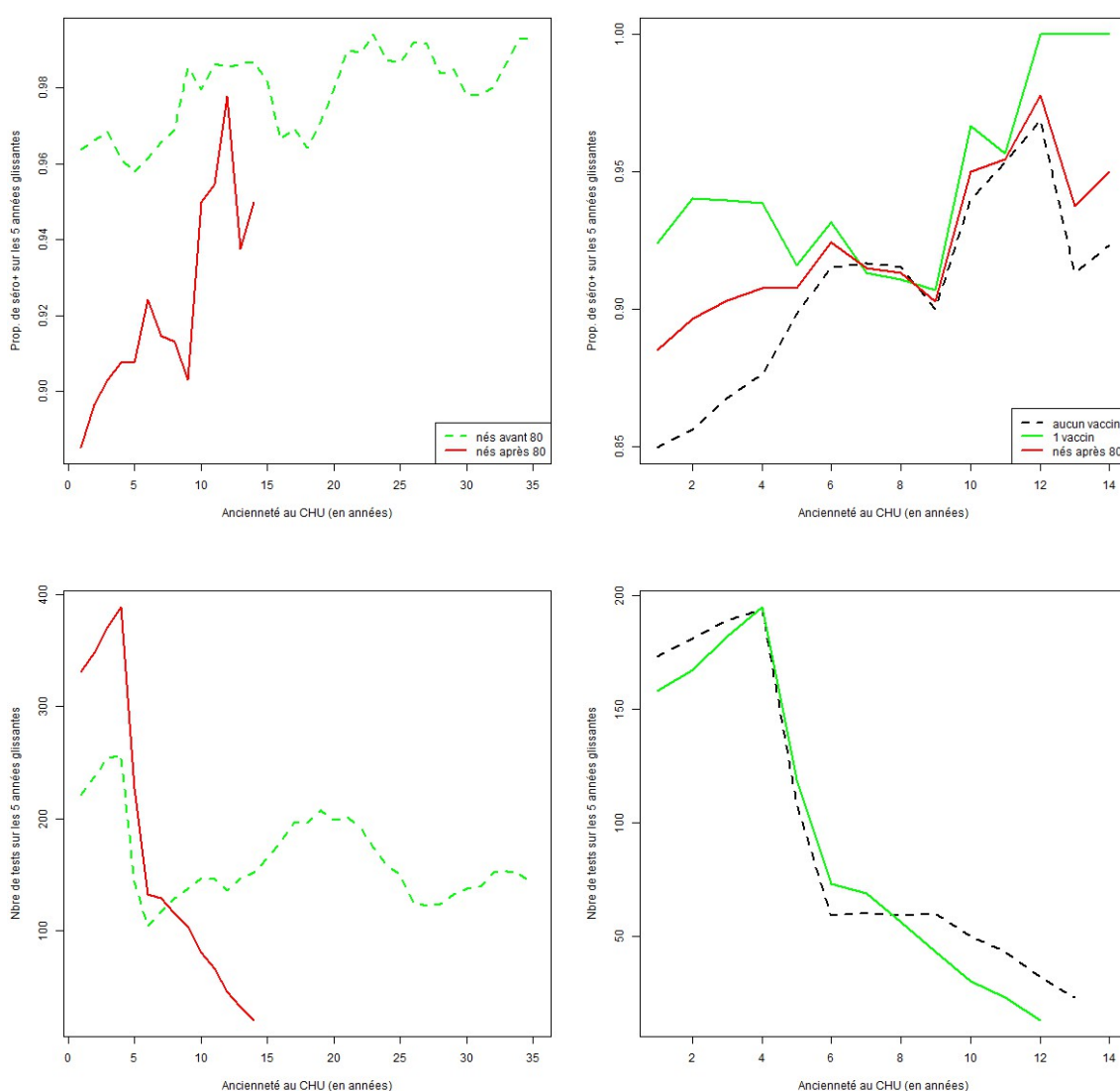


Figure 12 : évolution du taux de séropositivité sur 5 années glissantes en fonction de l'ancienneté (en haut à gauche comparaison entre les agents nés avant 1980 et ceux nés après 1980, en haut à droite comparaison, chez ceux nés après 1980, entre ceux ayant un antécédent vaccinal et ceux n'en ayant aucun ; en bas est exprimé le nombre de sérologies effectuées sur 5 années glissantes selon l'ancienneté dans chaque catégorie).

C.3.2. Sérologie en fonction de la décennie de naissance

C.3.2.1. Sérologie en fonction du groupe décennal de naissance

Nous observons que le taux de séronégativité croît avec la décennie de naissance ($p < 10^{-10}$) (tableau 27). L'augmentation la plus notable a lieu entre les personnes nées dans les années 70 et celles nées dans les années 80 (figure 13).

| | 1940-1949 | | 1950-1959 | | 1960-1969 | | 1970-1979 | | 1980-1989 | | 1990-1999 | | TOTAL | |
|----------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| POSITIVE | 12 | 100,0% | 322 | 98,8% | 478 | 98,2% | 451 | 96,8% | 451 | 90,6% | 30 | 85,7% | 1744 | 95,6% |
| NEGATIVE | 0 | 0,0% | 4 | 1,2% | 9 | 1,8% | 15 | 3,2% | 47 | 9,4% | 5 | 14,3% | 80 | 4,4% |
| TOTAL | 12 | 100,0% | 326 | 100,0% | 487 | 100,0% | 466 | 100,0% | 498 | 100,0% | 35 | 100,0% | 1824 | 100,0% |

Tableau 27 : résultats sérologiques en fonction des décennies de naissance

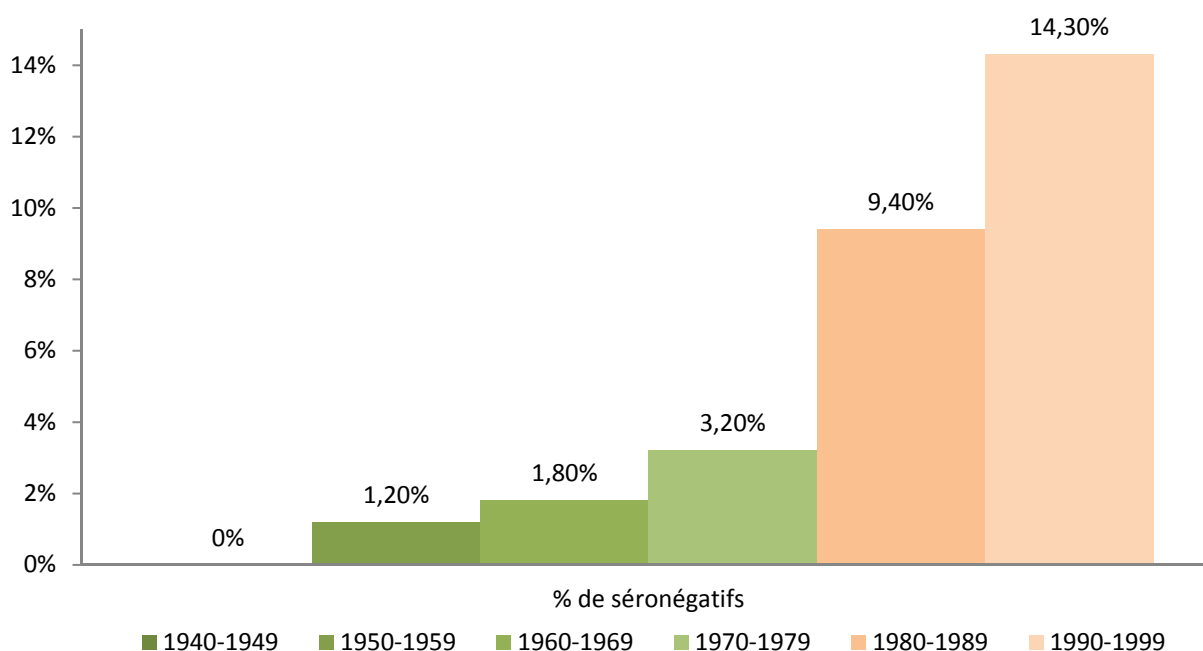


Figure 13 : taux de séronégativité des RV- selon les groupes décennaux de naissance.

C.3.2.2. Sérologie en fonction de l'ère de naissance

Les individus RV- nés après 1980 ont un taux de séronégativité plus élevé que ceux nés avant 1980, 9,8% et 2,2% respectivement ($p < 10^{-11}$) (tableau 28 et figure 14).

| | <1980 | | ≥1980 | | TOTAL | |
|-----------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| POSITIVE | 1263 | 97,8% | 481 | 90,2% | 1744 | 95,6% |
| NEGATIVE | 28 | 2,2% | 52 | 9,8% | 80 | 4,4% |
| TOTAL | 1291 | 100,0% | 533 | 100,0% | 1824 | 100,0% |

Tableau 28 : résultats sérologiques en fonction de l'ère de naissance.

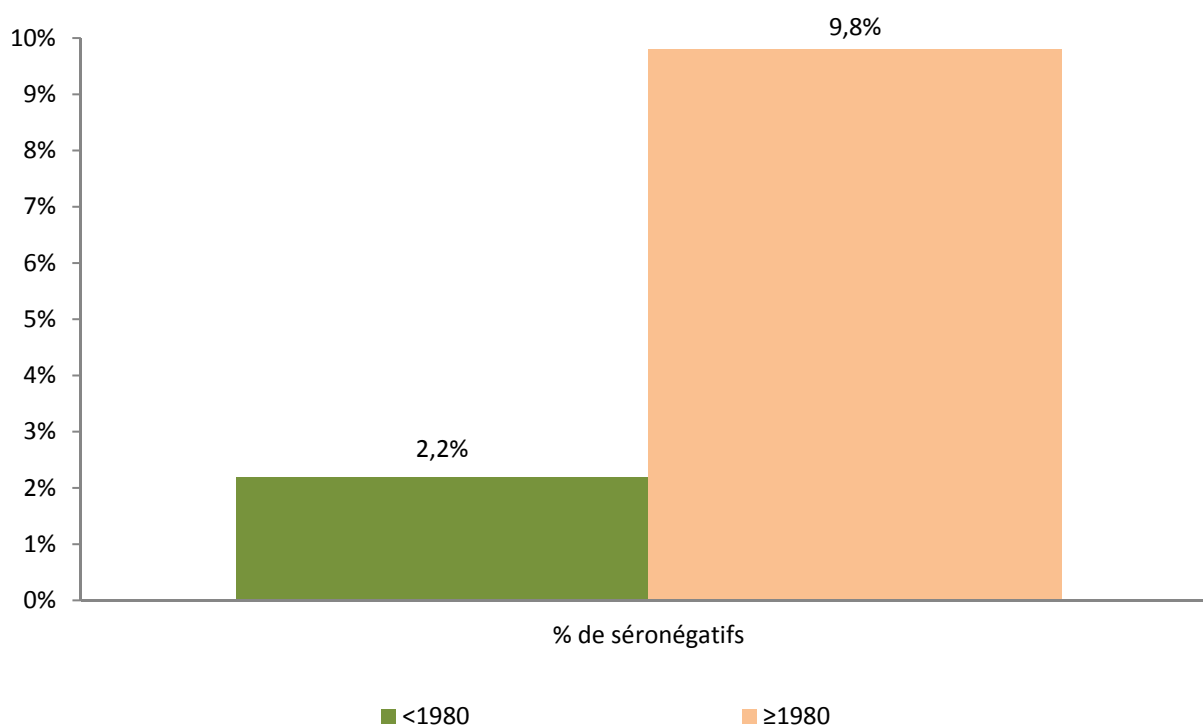


Figure 14 : taux de séronégativité des RV- en fonction de l'ère de naissance (<1980 nés avant 1980 ; ≥1980 nés après 1980).

C.3.3. Corrélation entre groupes décennaux de naissance et degrés d'ancienneté

C.3.3.1. Analyse graphique

Il y a une relation étroite entre l'ancienneté et la date de naissance des agents (figure 15). Les résultats sérologiques négatifs (losanges rouges) semblent plus fréquemment retrouvés chez les individus nés après 1980 ayant moins d'un an d'ancienneté.

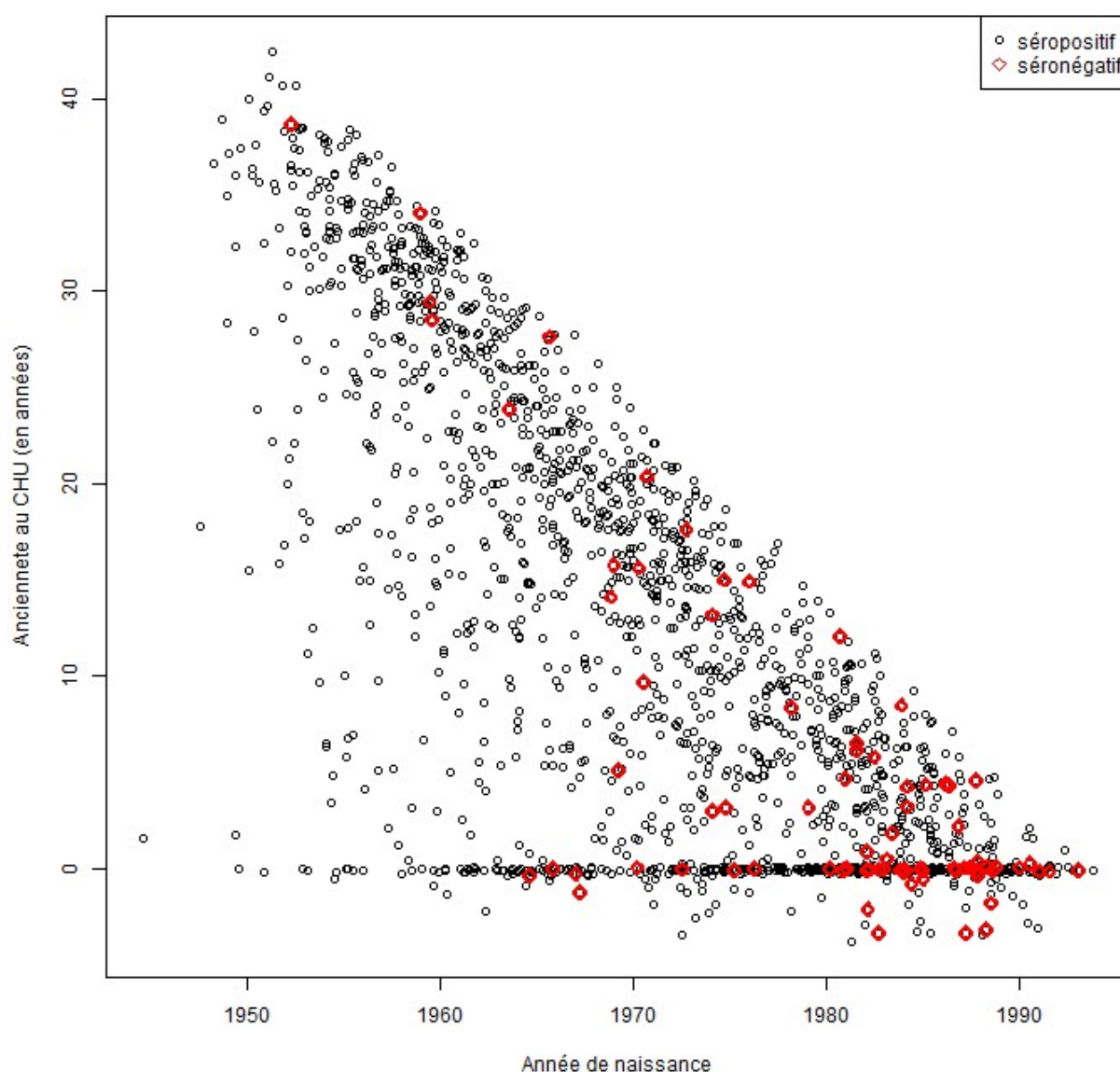


Figure 15 : distribution des individus RV- testés en fonction de leur date de naissance et de leur ancienneté dans l'établissement (points noirs : sérologies positives ; losanges rouges : sérologies négatives).

C.3.3.2. Corrélation entre temps d'exercice dans l'établissement et la date de naissance des agents

Le temps d'ancienneté est étroitement lié aux groupes décennaux de naissance. Les agents ayant les anciennetés les plus longues sont plus âgés que ceux ayant moins d'ancienneté ($p < 10^{-216}$) (tableau 29 et figure 16).

| | CHU<1 | | 1≤CHU<5 | | 5≤CHU<10 | | 10≤CHU<15 | | CHU≥15 | | TOTAL | |
|-------|-------|-------|---------|-------|----------|-------|-----------|-------|--------|-------|-------|-------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 1940 | 1 | 0,2% | 2 | 1,1% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 9 | 1,3% | 12 | 0,7% |
| 1950 | 17 | 3,1% | 7 | 3,8% | 10 | 4,4% | 17 | 9,6% | 275 | 40,1% | 326 | 17,9% |
| 1960 | 75 | 13,6% | 15 | 8,2% | 39 | 17,2% | 51 | 28,7% | 307 | 44,8% | 487 | 26,7% |
| 1970 | 128 | 23,2% | 49 | 26,9% | 98 | 43,2% | 97 | 54,5% | 94 | 13,7% | 466 | 25,5% |
| 1980 | 299 | 54,2% | 106 | 58,2% | 80 | 35,2% | 13 | 7,3% | 0 | 0,0% | 498 | 27,3% |
| 1990 | 32 | 5,8% | 3 | 1,6% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 35 | 1,9% |
| TOTAL | 552 | 100% | 182 | 100% | 227 | 100% | 178 | 100% | 685 | 100% | 1824 | 100% |

Tableau 29 : groupes décennaux de naissance en fonction de l'ancienneté.

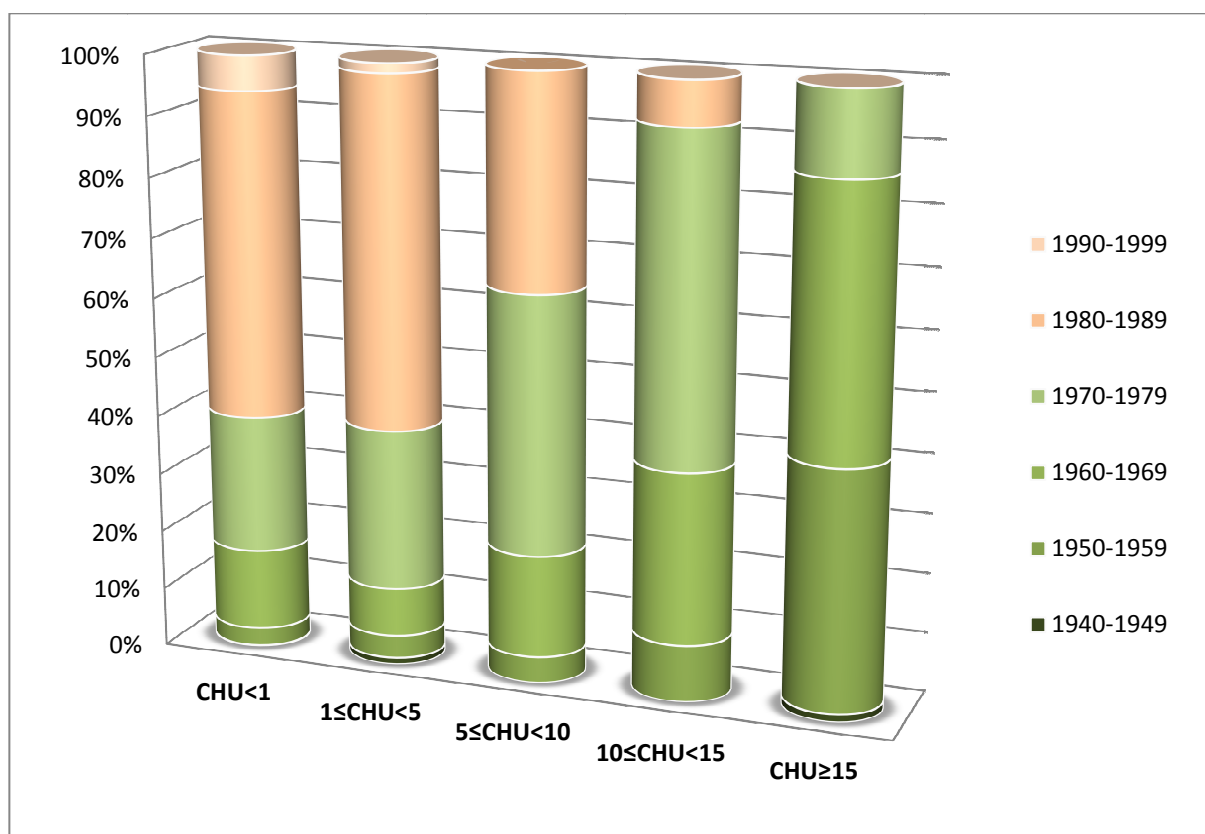


Figure 16 : proportion des groupes décennaux de naissance dans chaque degré d'ancienneté.

C.3.3.3. Influence de l'ancienneté chez les agents RV- nés après 1980

La séroprévalence des agents à l'embauche RV- nés après 1980 est de 88,5% à l'embauche (n=293) et de 93,1% chez ceux ayant un an ou plus d'ancienneté (n=188). Cette différence n'est pas statistiquement significative (p=0,12) (tableau 30).

| | CHU<1 | | CHU≥1 | | TOTAL | |
|-----------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| POSITIVE | 293 | 88,5% | 188 | 93,1% | 481 | 90,2% |
| NEGATIVE | 38 | 11,5% | 14 | 6,9% | 52 | 9,8% |
| TOTAL | 331 | 100,0% | 202 | 100,0% | 533 | 100,0% |

Tableau 30 : résultats sérologiques des agents RV- nés après 1980 en fonction de leur ancienneté.

C.3.3.4. Influence de l'ancienneté chez les agents RV- nés avant 1980

La séroprévalence des agents à l'embauche RV- nés avant 1980 est de 96,4% à l'embauche (n=213) et de 98,1% chez ceux ayant un an ou plus d'ancienneté (n=1050). Cette différence n'est pas statistiquement significative (p=0,17) (tableau 31).

| | CHU<1 | | CHU≥1 | | TOTAL | |
|-----------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
| | n | % | n | % | n | % |
| POSITIVE | 213 | 96,4% | 1050 | 98,1% | 1263 | 97,8% |
| NEGATIVE | 8 | 3,6% | 20 | 1,9% | 28 | 2,2% |
| TOTAL | 221 | 100,0% | 1070 | 100,0% | 1291 | 100,0% |

Tableau 31 : résultats sérologiques des agents RV- nés avant 1980 en fonction de leur ancienneté.

D. Discussion

Représentativité de la base de données

Depuis au moins 2005, année des premières recommandations vaccinales professionnelles contre la rougeole, le statut immunitaire de chaque agent hospitalier contre cette maladie est étudié lors de la visite annuelle de médecine du travail. Le service de médecine du travail connaît donc le statut immunitaire de tous les agents hospitaliers, en dehors de quelques agents qui auraient pu échapper à la surveillance annuelle et dont l'existence n'est qu'hypothétique.

Depuis 2008, le service de médecine et santé au travail du CHU de Nice renseigne une base de données où sont colligées les informations relatives aux vaccinations.

Les infirmières du travail ont pour mission de la renseigner lorsque l'activité du service le leur permet. Il n'existe pas de *priorisation* des données à remplir. L'impératif est d'atteindre l'exhaustivité afin que cet outil permette le suivi vaccinal de tous les agents.

A la date de l'étude, cette base de données était renseignée pour 4526 agents hospitaliers. Au même moment, 6406 agents étaient dénombrés par l'administration. La population de la base de données représente donc plus de 70% des agents hospitaliers du CHU de Nice.

L'absence de sélection dans le mode de renseignement et la proportion conséquente d'agents recensés sont des garanties de la représentativité de cette base de données vis-à-vis de la population des agents du CHU de Nice. Notre étude porte par conséquent sur une population représentative des agents RV- du CHU de Nice.

Augmentation de la séroprévalence avec l'ancienneté

Nous n'avons pas trouvé de différence significative de la séroprévalence des agents hospitaliers en fonction de leur type d'activité ou de leur pôle d'affectation. En conséquence nous n'avons pas déterminé de postes ou de fonctions dans lesquels un risque nosocomial éventuel de rougeole pourrait être plus élevé.

En revanche nous avons observé que la séroprévalence augmente significativement avec l'ancienneté professionnelle à l'hôpital ou dans l'institution (tableau 25 et figure 10).

Dans les sous-populations des agents RV- nés après et avant 1980, nous avons observé que la séroprévalence est plus faible à l'embauche qu'après un an d'ancienneté (tableau 30, tableau 31). L'analyse de l'évolution de la séropositivité, sur 5 années glissantes, permet d'apprécier la progression de l'augmentation de la séroprévalence au cours de l'ancienneté (figure 12).

Néanmoins ces différences observées ne sont statistiquement pas significatives.

Augmentation de la séroprévalence avec l'âge

Parallèlement, nous avons noté qu'il existe une forte corrélation entre les degrés d'ancienneté et les groupes décennaux de naissance (tableau 29 et figure 16), les agents plus jeunes ayant moins d'ancienneté que les agents plus âgés. Ceci signifie que l'ancienneté des agents est corrélée à leur âge.

Ainsi l'augmentation significative de la séroprévalence en fonction de l'âge (tableau 27 et figure 13) nous empêche de déterminer de quel paramètre, de l'ancienneté dans l'établissement ou de l'âge, la séroprévalence est dépendante ou la plus dépendante.

Cette difficulté est probablement liée aux contraintes propres à l'étude. Celle-ci reposait sur les résultats de tests de contrôle d'immunité qui ne permettent pas de la caractériser suffisamment. De plus, notre étude a été transversale et n'a pas évalué les variations de l'immunité d'un même individu après un temps d'exposition donné. Enfin, l'effectif de notre sous-population d'agents RV- nés après 1980 était insuffisant par rapport à la taille de l'effet potentiellement observable dans cette population. L'étude manque donc de puissance statistique à ce niveau pour trouver significatif le gain de séropositivité.

Intérêt d'une sérologie préalable à la vaccination chez les soignants RV- nés avant 1980

Notre estimation de la séroprévalence de la rougeole chez les soignants RV- nés avant 1980 est de 97,9% (tableau 23).

Ayant grandi pendant l'ère pré-vaccinale, il est très probable que ces agents aient acquis une immunité post-rougeoleuse même s'ils ne sont pas en mesure d'en apporter la preuve.

Leur séroprévalence est si élevée que le gain de séropositivité attendu à la suite de la vaccination ne semble pas pouvoir dépasser 2%.

Pourtant ces agents sont ciblés spécifiquement par les recommandations vaccinales professionnelles. En 2005, elles précisait que les soignants nés avant 1980, « non vacciné[s] et sans antécédents de rougeole (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative [...] doivent recevoir une dose de vaccin » (90).

Cette précision rendait, de fait, systématique la sérologie préalable et permettait l'assurance que ne soient vaccinés que les individus non immunisés. Depuis 2011, « la vaccination peut être pratiquée sans qu'un contrôle sérologique préalable soit systématiquement réalisé » (annexe 4) (91).

Selon nos résultats, pratiquer cette vaccination sans sérologie préalable c'est accepter de réaliser 50 injections pour qu'une seulement atteigne son objectif. En terme de risque, c'est aussi soumettre 49 soignants à un risque vaccinal non nécessaire pour en soustraire 1 du risque nosocomial correspondant.

Il faut également ajouter que les recommandations ne ciblent pas les personnels non soignants (55). Or notre étude met en évidence un taux de séroprévalence tout à fait comparable entre non-soignants et soignants quels que soient l'ancienneté dans l'établissement ou l'âge des agents et la littérature insiste bien sur le caractère particulièrement contagieux de la rougeole (tableau 15, tableau 20, tableau 23 et tableau 24).

L'absence de recommandations professionnelles pour les non-soignants, soumis au même risque en raison de l'extrême contagiosité de la rougeole, ne nous paraît pas adaptée.

Intérêt d'une sérologie préalable à la vaccination chez les agents RV- nés après 1980

Pour les personnes nées après 1980, il n'existe pas dans le texte du calendrier vaccinal de recommandations vaccinales professionnelles pour les agents hospitaliers nés après 1980 (55).

Pourtant, nos résultats montrent que le taux de séropositivité des personnes RV- nées après 1980 est de 90,2%, plus faible que celui des personnes nées avant 1980 (tableau 28).

Il nous paraît donc que les agents hospitaliers nés après 1980, n'ayant pas satisfait aux recommandations vaccinales générales, devraient faire l'objet d'une attention particulière et

peut-être de recommandations professionnelles, près de 10% d'entre eux étant séronégatifs et exposés, comme ceux nés avant 1980, au milieu hospitalier.

L'absence de telles recommandations contre-indique la recommandation sans autre préalable d'une injection vaccinale par le médecin du travail qui ne peut occulter le risque nosocomial même s'il n'est que théorique.

Dans ce contexte, la voie du milieu, que représente la sérologie, semble la plus raisonnable.

Cette sérologie préalable permet d'identifier les 10% d'agents non immunisés afin de leur proposer une vaccination appropriée contre le VR auquel ils risquent d'être exposés dans leur activité professionnelle.

CONCLUSION

La relation entre l'Homme et la rougeole a connu deux révolutions.

La révolution néolithique : la sédentarisation et le regroupement ont favorisé la circulation du VR au sein de la population humaine par une suite ininterrompue de cas de rougeole clinique, conférant une immunité protectrice et durable.

La révolution vaccinale : l'apparition de la vaccination modifie la situation précédemment décrite. La vaccination confère une immunité qui protège les individus des formes cliniques mais laisse la possibilité de formes subcliniques posant la question de la transmission du VR par des individus vaccinés. C'est dans cette situation, associée à celle d'une CV suboptimale, que sont apparues des flambées épidémiques, et en particulier celles sévissant depuis 2008.

Dans ce contexte notre étude s'est intéressée à la problématique du risque nosocomial de la rougeole dans le cadre de la médecine du travail.

Nos résultats ne nous ont pas permis de montrer de manière statistiquement significative que le risque d'exposition était supérieur dans le milieu hospitalier. Cependant certains éléments font que cette question persiste, nécessitant pour pouvoir y répondre, des moyens techniques plus avancés.

Dans ce contexte où le risque hospitalier n'est pas formellement écarté, il nous semble que les recommandations vaccinales professionnelles relatives à la rougeole ne sont pas adaptées en termes de mise en œuvre et en termes de cible.

En termes de mise en œuvre, l'abandon de la sérologie préalable à la vaccination des soignants RV- nés avant 1980 ne nous paraît pas adapté du fait de la très forte séroprévalence de ces agents, supérieure à 98%.

En termes de cible, les personnels non soignants nés avant 1980, et dont la séroprévalence est apparue dans notre étude comparable à celle des personnels soignants, nécessiteraient, selon nous, d'être visés par les recommandations au même titre que les personnels soignants.

De plus, il est apparu, dans notre étude, que les agents nés après 1980 ont une séroprévalence plus faible, alors qu'ils ne font l'objet d'aucunes recommandations professionnelles. Nous pensons qu'ils devraient être spécifiquement ciblés, en particulier à l'embauche et cela tant que l'hypothèse d'un risque supérieur en milieu hospitalier n'est pas écartée.

Malgré l'absence de recommandations visant le personnel non-soignant né avant 1980 et l'ensemble du personnel né après 1980, le risque en milieu hospitalier, même s'il n'est que théorique, ne peut être ignoré par le médecin du travail.

Dans ces conditions, la seule conduite raisonnable, pouvant être tenue selon nous, est la réalisation systématique chez les personnels RV- d'une sérologie préalable à une éventuelle recommandation de vaccination.

GLOSSAIRE

couverture vaccinale : pourcentage d'individus ayant bénéficié de la vaccination, dans un programme vaccinal à 2 doses il existe une CV1 et une CV2.

CV1 : couverture vaccinale de la 1^{re} dose, la CV1 est le pourcentage d'individus ayant *au moins* reçu une dose.

CV2 : couverture vaccinale de la 2^{de} dose, la CV2 est le pourcentage d'individus ayant reçu 2 doses.

échec vaccinal primaire : absence de réponse sérologique après la vaccination.

échec vaccinal secondaire : malgré une réponse sérologique après la vaccination, le déclin de l'immunité est tel que l'individu vacciné n'est plus protégé contre la maladie.

individu réceptif : immunologiquement, individu qui peut présenter une rougeole clinique.

individu susceptible : dans ce travail, individu qui peut présenter une forme subclinique.

lune de l'absinthe : période de recrudescence de la rougeole qui suit la lune de miel lorsque la CV est maintenue à un niveau suboptimal.

lune de miel : après l'introduction vaccinale, période pendant laquelle le nombre de cas de rougeole diminue fortement.

morbilleux : relatif à la rougeole ; étymologiquement vient de *morbilli*, diminutif pluriel du latin *morbus* qui signifie maladie.

naïve : immunologiquement, se dit d'une population qui n'a aucune immunité contre une maladie.

réponse immunitaire primaire : réponse du système immunitaire lorsqu'il est confronté pour la première fois à un antigène nuisible.

réponse immunitaire secondaire : réponse du système immunitaire plus rapide et plus efficace que la réponse immunitaire primaire lorsqu'il rencontre un antigène nuisible déjà rencontré.

réponse sérologique : il y a réponse sérologique lorsqu'un individu préalablement séronégatif devient séropositif.

rougeoleux : qui a rapport à la rougeole.

sensibilité : capacité d'un test à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée.

séroconversion : la séroconversion est l'augmentation du taux d'Ac d'un facteur 2, 3 ou 4¹³ passant ainsi d'un taux faible à un taux élevé.

séronégativité : réponse négative au test sérologique.

séropositivité : réponse positive à un test sérologique.

séroprévalence : taux de séropositivité d'une population.

seroresponse : voir réponse sérologique.

spécificité : capacité d'un test à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée.

valeur prédictive négative : probabilité que la condition soit fausse quand le test est négatif.

valeur prédictive positive : probabilité que la condition soit vraie quand le test est positif.

virémie : présence du virus dans le sang.

¹³ Le facteur est défini *a priori*.

BIBLIOGRAPHIES

1. Institut de Veille Sanitaire. Rougeole dans les dossiers thématiques-maladies infectieuses-maladies à déclaration- obligatoires et Rougeole dans dossiers thématiques-maladies infectieuses-maladies à prévention-vaccinale. Disponibles sur : <http://www.invs.sante.fr/>
2. Baudon C, Du Châtelet IP, Antona D, Freymuth F, Poujol I, Maine C, et al. Caractéristiques de l'épidémie de rougeole démarrée en France depuis 2008: bilan des déclarations obligatoires pour les cas survenus jusqu'au 30 avril 2011. 20 sept 2011;(33-34):353-363.
3. Organisation Mondiale de la Santé. Engagement renouvelé envers l'élimination de la rougeole et de la rubéole et la prévention du syndrome de rubéole congénitale dans la Région européenne de l'OMS d'ici 2015. 2010 juill. Report No.: EUR/RC60/15. Disponible sur : <http://www.euro.who.int/>
4. International Committee on Taxonomy of Viruses. ICTV. Disponible sur : <http://ictvonline.org/>
5. Barrett T. Morbillivirus infections, with special emphasis on morbilliviruses of carnivores. *Veterinary Microbiology*. 1 sept 1999;69(1-2):3-13.
6. Black FL. Measles endemicity in insular populations: critical community size and its evolutionary implication. *Journal of Theoretical Biology*. 1966;11(2):207-211.
7. Druelle J. Le virus de la rougeole, un système complexe : adaptation, atténuation et modélisation. École Normale Supérieure de Lyon; 2008.
5. Marie J. Modulation de la réponse inflammatoire par les protéines du virus de la rougeole. École Normale Supérieure de Lyon; 2002.
9. Kerdiles YM, Sellin CI, Druelle J, Horvat B. Immunosuppression caused by measles virus: role of viral proteins. *Rev. Med. Virol.* févr 2006;16(1):49-63.
10. Enders JF, Peebles TC. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* juin 1954;86(2):277-286.
11. Kühne M, Brown DWG, Jin L. Genetic variability of measles virus in acute and persistent infections. *Infect. Genet. Evol.* juill 2006;6(4):269-276.
12. Organisation Mondiale de la Santé. Nomenclature des virus rougeoleux : mise à jour 2012. *Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS*. 2 mars 2012;(9):73-80.
13. Moss W, Griffin D. Measles. *The Lancet*. 2012;379(9811):153-164.
14. Moss W, Strebel P. Biological feasibility of measles eradication. *Journal of Infectious Diseases*. 1 juill 2011;204(suppl 1):S47-S53.

15. Hashiguchi T, Kajikawa M, Maita N, Takeda M, Kuroki K, Sasaki K, et al. Crystal structure of measles virus hemagglutinin provides insight into effective vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 4 déc 2007;104(49):19535-19540.
16. Xu W, Tamin A, Rota JS, Zhang L, Bellini WJ, Rota PA. New genetic group of measles virus isolated in the People's Republic of China. *Virus Research*. avr 1998;54(2):147-156.
17. Guide EFICAT. MORBILLIVIRUS Agent de la Rougeole. Disponible sur : <http://www.inrs.fr/>
18. Wachtman L, Mansfield K. Chapter 1 Viral Diseases of Nonhuman Primates. *Nonhuman Primates in Biomedical Research (Second Edition)*. Boston: Academic Press. 2012:1-104.
19. Lemon K, De Vries R, Mesman A, McQuaid S, Van Amerongen G. Early Target Cells of Measles Virus after Aerosol Infection of Non-Human Primates. *Plos Pathog*. 2011. Disponible sur : <http://www.plospathogens.org/>
20. Jones-Engel L, Engel GA, Schillaci MA, Lee B, Heidrich J, Chalise M, et al. Considering human–primate transmission of measles virus through the prism of risk analysis. *American Journal of Primatology*. 2006;68(9):868-879.
21. Organisation Mondiale de la Santé. Vaccins contre la rougeole: note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS*. 2009;(35):349-360.
22. Ministère de la Santé et des Solidarités. Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France 2005-2010. 2005. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/>
23. Gaudelus J. Vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 1999;2(4):273-279.
24. Anderson R, May R. Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies. *J Hyg (Lond)*. 1983;90(2):259-325.
25. World Health Organization. The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO. A strategic framework for the elimination of measles in the European Region. Copenhagen: WHO; 1999. Report No.: EUR/ICP/CMD5 01 01 05 - E68405. Disponible sur : <http://www.euro.who.int/>
26. Choisy M. *Modélisation mathématique en épidémiologie. Écologie de la santé et biodiversité*. Bruxelles: De Boeck; 2010.
27. Chen RT, Goldbaum GM, Wassilak SGF, Markowitz LE, Orenstein WA. An explosive point-source measles outbreak in a highly vaccinated population: modes of transmission and risk factors for disease. *American Journal of Epidemiology*. 1 janv 1989;129(1):173-182.
28. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S. *Harrison Principes de Médecine Interne*. 16e éd. Médecine Sciences Publications;
29. Sillam F. Investigation d'une épidémie de rougeole en région Provence-Alpes-Côte d'Azur et dans la Principauté de Monaco mars-mai 2008. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2009. Disponible sur : <http://opac.invs.sante.fr/>

30. Strebel P, Papania M, Dayan G, Halsey M. Measles vaccines. *Vaccines*. 5e éd. 2008. page 353-398.
31. Miller D. Frequency of complications of measles, 1963. *Br Med*. 2(5401):75-78.
32. Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations. Édition 2012. Saint-Denis: Inpes; 2012. Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr/>
33. Semba RD, Bloem MW. Measles blindness. *Survey of Ophthalmology*. mars 2004;49(2):243-255.
34. Barkin RM. Measles mortality: a retrospective look at the vaccine era. *American Journal of Epidemiology*. 1 oct 1975;102(4):341-349.
35. Buchanan R, Bonthius DJ. Measles virus and associated central nervous system sequelae. *Seminars in Pediatric Neurology*. sept 2012;19(3):107-114.
36. Miller C, Farrington CP, Harbert K. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1970–1989. *International Journal of Epidemiology*. 1 oct 1992;21(5):998-1006.
37. Tatlı B, Ekici B, Özmen M. Current therapies and future perspectives in subacute sclerosing panencephalitis. *Expert Rev Neurotherapeutics*. 26 mars 2012;12(4):485-492.
38. Chiba ME, Saito M, Suzuki N, Honda Y, Yaegashi N. Measles infection in pregnancy. *Journal of Infection*. juill 2003;47(1):40-44.
39. Eberhart-Phillips JE, Frederick PD, Baron RC, Mascola L. Measles in pregnancy: a descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol*. 1993;82(5):797-801.
40. Atmar R, Englund J, Hammill H. Complications of measles during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 1992;14(1):217-226.
41. Bar-On S, Ochshorn Y, Halutz O, Aboudy Y, Many A. Detection of measles virus by reverse-transcriptase polymerase chain reaction in a placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 3 nov 2009;23(8):935-937.
42. Ali ME, Albar H. Measles in pregnancy: maternal morbidity and perinatal outcome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1 nov 1997;59(2):109-113.
43. Ohji G, Satoh H, Satoh H, Mizutani K, Iwata K, Tanaka-Taya K. Congenital measles caused by transplacental infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(2):166-167.
44. Direction générale de la santé. CIRCULAIRE N°DGS/RI1/2009/334 du 4 novembre 2009 relative à la transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en cas de rougeole et la mise en œuvre de mesures préventives autour d'un cas ou de cas groupés. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/>
45. Freymuth F, Waku-Kouomou D, Vabret A, Fabian Wild T, Horvat B, Dina J, et al. Diagnostic salivaire de la rougeole et évolution récente des souches virales en France. *Bull Épidémiol Hebd*. 2009;(39-40):433-436.

46. Helfand RF, Kebede S, Mercader S, Gary HE, Beyene H, Bellini WJ. The effect of timing of sample collection on the detection of measles-specific IgM in serum and oral fluid samples after primary measles vaccination. *Epidemiology & Infection*. 1999;123(03):451-455.
47. Riddell MA, Moss WJ, Hauer D, Monze M, Griffin DE. Slow clearance of measles virus RNA after acute infection. *Journal of Clinical Virology*. août 2007;39(4):312-317.
48. Griffin DE, Lin W-H, Pan C-H. Measles virus, immune control, and persistence. *FEMS Microbiology Reviews*. 2012;36(3):649-662.
49. InVS. Confirmation biologique des cas de rougeole. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/>
50. Soye KJ, Trottier C, Richardson CD, Ward BJ, Miller WH. RIG-I Is Required for the Inhibition of Measles Virus by Retinoids. *PLoS ONE*. 19 juill 2011;6(7):e22323.
51. Sudfeld CR, Navar AM, Halsey NA. Effectiveness of measles vaccination and vitamin A treatment. *International Journal of Epidemiology*. 1 avr 2010;39(suppl 1):i48-i55.
52. Hinman AR, Zhou F, Reef S, Massoudi M, Papania MJ, Yusuf HR, et al. An economic analysis of the current universal 2-dose measles-mumps-rubella vaccination program in the United States. *Journal of Infectious Diseases*. 1 mai 2004;189(Supplement 1):S131-S145.
53. Choisy M. Modélisation mathématique en épidémiologie. In: De Boeck, éditeur. *Écologie de la santé et biodiversité*. 2010.
54. Guthmann J, Abiteboul D. Vaccinations chez les soignants des établissements de soins de France, 2009. Couverture vaccinale, connaissances et perceptions vis-à-vis des vaccinations, rapport final. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire. 2011;76 p.
55. Haut Conseil de la Santé Publique. Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2012 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *Bull Épidémiol Hebd*. 10 avr 2012;(14-15):161-186.
56. ROUVAX poudre et solvant pour suspension injectable SC IM. Vidal 2012.
57. M-M-RvaxPro® vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant). Vidal 2012.
58. VACCIN PRIORIX® vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux vivant. Vidal 2012.
59. Hinman AR, Dine MS, Hutchins SS, Thomas A, Williams I, Bellini WJ, et al. Persistence of vaccine-induced antibody to measles 26–33 years after vaccination. *Journal of Infectious Diseases*. 1 mai 2004;189(Supplement 1):S123-S130.
60. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la problématique de la rougeole chez la femme enceinte 23 mai 2011. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/>
61. Peltola H, Heinonen O. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine: a double-blind placebo-controlled trial in twins. *The Lancet*. 26 avr 1986;327(8487):939-942.
62. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à l'actualisation des recommandations vaccinales contre la rougeole pour les adultes 11 février 2011. Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr/>

63. Autret J, Joinville-Bera A, Galy-Eyraud C, Hessel L. Méningites aseptiques après vaccination anti-ourlienne. *Thérapie* (Paris). 1996;51(6):681-3.
64. Brody JA, Overfield T, Hammes LM. Depression of the tuberculin reaction by viral vaccines. *N Engl J Med*. 17 déc 1964;271(25):1294-1296.
65. Stowe J, Andrews N, Taylor B, Miller E. No evidence of an increase of bacterial and viral infections following Measles, Mumps and Rubella vaccine. *Vaccine*. 25 févr 2009;27(9):1422-1425.
66. Formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'art. R.5121-150.
Disponible sur : <https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/>
67. Wakefield A, Murch S, Anthony A, Linnell J, Casson D, Malik M, et al. RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet*. févr 1998;351(9103):637-641.
68. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med*. 7 nov 2002;347(19):1477-1482.
69. Taylor B. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ*. 16 févr 2002;324(7334):393-396.
70. Murch SH, Anthony A, Casson DH, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, et al. Retraction of an interpretation. *Lancet*. 6 mars 2004;363(9411):750.
71. Plotkin S, Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clinical Infectious Diseases*. 15 févr 2009;48(4):456-461.
72. General Medical Council. Dr Andrew Jeremy Wakefield: determination on serious professional misconduct and sanction.. 2010. Disponible sur : <http://www.gmc-uk.org/>
73. Henao-Restrepo A, Strebel P, John Hoekstra E, Birmingham M, Bilous J. Experience in global measles control, 1990–2001. *Journal of Infectious Diseases*. 15 mai 2003;187(Supplement 1):S15-S21.
74. Centers for Disease Control and Prevention. Progress in global measles control, 2000–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(4):73-78.
75. Simons E, Ferrari M, Fricks J, Wannemuehler K, Anand A, Burton A, et al. Assessment of the 2010 global measles mortality reduction goal: results from a model of surveillance data. *The Lancet*. juin 2012;379(9832):2173-2178.
76. Executive Board of the WHO. Resolutions of the Executive Board of the WHO : Reducing global measles mortality. janv 2003. Report No.: EB111.R5. Disponible sur : <http://whqlibdoc.who.int/>
77. World Health Organization, United Nations Children's Fund. Global immunization vision and strategy 2006–2015. 2005. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
Disponible sur : <http://whqlibdoc.who.int/>

78. World Health Organization. Global eradication of measles Report by the Secretariat. World Health Organization; 2010 mars. Report No.: A63/18. Disponible sur : <http://apps.who.int/>
79. Mankertz A, Mihneva Z, Gold H, Baumgarte S, Baillot A, Helble R. Spread of Measles Virus D4-Hamburg, Europe, 2008–2011. *Emerg Infect Dis*. 2011;
80. Organisation Mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Europe. Santé 21: introduction à la politique-cadre de la santé pour tous pour la région européenne de l'OMS. Copenhague: OMS, Bureau régional de l'Europe; 1998.
81. Mizrahi A, Mizrahi A. Indicateurs de morbidité et facteurs socio-démographiques. 1985.
82. Réseau Sentinelles Inserm. Bilans annuels. Disponible sur : <http://websenti.u707.jussieu.fr/>
83. Institut de veille sanitaire (France), Parent Du Châtelet I, Lévy-Bruhl D. Surveillance de la rougeole en France: bilan et évolution en vue de l'élimination de la maladie. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2004.
84. Décret n° 2005-162 du 17 février 2005 modifiant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire.
85. Calendrier vaccinal 1983. *Bull Épidémiol Hebd*. 1983;(48).
86. Calendrier vaccinal 1986. *Bull Épidémiol Hebd*. 1986;(52).
87. Calendrier vaccinal 1996-1997. *Bull Épidémiol Hebd*. 1996;(35).
88. Calendrier vaccinal 1998. *Bull Épidémiol Hebd*. 1998;(15).
89. Lévy-Bruhl D, Maccario J, Richardson S, Guérin N. Modélisation de la rougeole en France et conséquence pour l'âge d'administration de la seconde vaccination rougeole-oreillons-rubéole. *Bull Épidémiol Hebd*. 15 juill 1997;(29):133-135.
90. Calendrier vaccinal 2005. *Bull Épidémiol Hebd*. 2005;(29-30).
91. Haut Conseil de la Santé Publique. Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique. *Bull Épidémiol Hebd*. 22 mars 2011;(10-11).
92. Service de l'Inspection Médicale Lettre circulaire du 26 avril 1998 relative a la pratique des vaccinations en milieu de travail par les médecins du travail.
93. Conseil des Communautés Européennes. Directive 89/391/CEE du 12 juin 1989 concernant la mise en œuvre de mesures visant à promouvoir l'amélioration de la sécurité et de la santé des travailleurs au travail.
94. Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, Guignon N, De Peretti C, Niel X, et al. Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004. *Bull Épidémiol Hebd*. 13 févr 2007;(6):45-49.

95. Guthmann J, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D. Mesure de la couverture vaccinale en France. Sources de données et données actuelles. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire. 2012. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/>
96. Sandier S, Paris V, Polton D. Systèmes de santé en transition. France.. Thomson S, Mossialos E, éditeurs. Copenhague: Bureau régional de l'OMS de la part de l'Observatoire européen des systèmes et des politiques de santé; 2004. Disponible sur : <http://www.euro.who.int/>
97. Chevreul K, Durand-Zaleski I, Bahrami S, Hernandez-Quevedo C, Mladovsky P. France: Health Systems in Transition. *Health Systems in Transition*. 2010;12(6):1-291.
98. Guérin N. Vaccination contre la rougeole: où en sommes-nous en France en 2006? *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. févr 2007;20(1):1-8.
99. Direction Générale de la Santé, Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Vidéo de la conférence de presse DGS/InVS du 23 mars 2011 « Rougeole ». Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/>
100. Parent Du Châtelet I, Antona D, Waku-Kouomou D, Freymuth F, Maine C. La rougeole en France en 2008: bilan de la déclaration obligatoire. *Bull Épidémiol Hebd*. oct 2009;(39-40):415-419.
101. Biellik RJ, Clements CJ. Strategies for minimizing nosocomial measles transmission / R. J. Biellik & C. J. Clements. 1997. Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/handle/10665/54939>
102. Davis RM OW. Transmission of measles in medical settings: 1980 through 1984. *JAMA*. 14 mars 1986;255(10):1295-1298.
103. Kremer JR, Schneider F, Muller CP. Waning antibodies in measles and rubella vaccinees—a longitudinal study. *Vaccine*. 24 mars 2006;24(14):2594-2601.
104. Glass K, Grenfell BT. Waning immunity and subclinical measles infections in England. *Vaccine*. 28 sept 2004;22(29–30):4110-4116.
105. Evans MR. Children who miss immunisation: implications for eliminating measles. *BMJ*. 27 mai 1995;310(6991):1367-1368.
106. Li J, Taylor B. Factors affecting uptake of measles, mumps, and rubella immunisation. *BMJ*. 17 juill 1993;307(6897):168-171.
107. Gay NJ. The theory of measles elimination: implications for the design of elimination strategies. *J. Infect. Dis*. 1 mai 2004;189 Suppl 1:S27-35.
108. Schmid D, Holzmann H, Schwarz K, Kasper S, Kuo H-W, Aberle SW, et al. Measles outbreak linked to a minority group in Austria, 2008. *Epidemiology & Infection*. 2010;138(03):415-425.
109. Wadl M, Siedler A, Krämer W, Haindl ME, Gebrande S, Krenn-Lanzl I, et al. Measles transmission from an anthroposophic community to the general population, Germany 2008. *BMC Public Health*. 15 juin 2011;11(1):474.

110. Markowitz LE, Albrecht P, Rhodes P, Demonteverde R, Swint E, Maes EF, et al. Changing levels of measles antibody titers in women and children in the United States: impact on response to vaccination. Kaiser Permanente Measles Vaccine Trial Team. *Pediatrics*. janv 1996;97(1):53-58.
111. Leuridan E, Hens N, Hutse V, Ieven M, Aerts M, Van Damme P. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ*. 2010;340:c1626.
112. Gagneur A, Pinquier D, Aubert M, Balu L, Brissaud O, Pontual L, et al. Evolution des anticorps sériques neutralisants anti-rougeole d'origine maternelle chez les nourrissons en France en 2006. 26 mai 2009;(22):225-229.
113. Mossong J, Putz L, Schneider F. Seroprevalence of measles, mumps and rubella antibodies in Luxembourg: results from a national cross-sectional study. *Epidemiol. Infect.* janv 2004;132(1):11-18.
114. Christenson B, Böttiger M. Measles antibody: comparison of long-term vaccination titres, early vaccination titres and naturally acquired immunity to and booster effects on the measles virus. *Vaccine*. 1994;12(2):129-133.
115. Haralambieva IH, Ovsyannikova IG, O'Byrne M, Pankratz VS, Jacobson RM, Poland GA. A large observational study to concurrently assess persistence of measles specific B-cell and T-cell immunity in individuals following two doses of MMR vaccine. *Vaccine*. 15 juin 2011;29(27):4485-4491.
116. Mossong J, Nokes DJ, Edmunds WJ, Cox MJ, Ratnam S, Muller CP. Modeling the impact of subclinical measles transmission in vaccinated populations with waning immunity. *Am. J. Epidemiol.* 1 déc 1999;150(11):1238-1249.
117. LeBaron CW, Beeler J, Sullivan BJ, Forghani B, Bi D, Beck C, et al. Persistence of measles antibodies after 2 doses of measles vaccine in a postelimination environment. *Arch Pediatr Adolesc Med.* mars 2007;161(3):294-301.
118. Cohen BJ, Audet S, Andrews N, Beeler J. Plaque reduction neutralization test for measles antibodies: Description of a standardised laboratory method for use in immunogenicity studies of aerosol vaccination. *Vaccine*. 21 déc 2007;26(1):59-66.
119. Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P, Stewart JA, Mofenson LM, Preblud SR, et al. Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J. Infect. Dis.* nov 1990;162(5):1036-1042.
120. Edmonson MB, Addiss DG, McPherson JT, Berg JL, Circo SR, Davis JP. Mild measles and secondary vaccine failure during a sustained outbreak in a highly vaccinated population. *JAMA*. 9 mai 1990;263(18):2467-2471.
121. Bentley M, Christian PD, Heath A, Unit WHOB, WHO Expert Committee on Biological Standardization (2007 : Geneva S. Report on collaborative study to investigate the relationship between the 1st IRP and the 2nd and 3rd International Standards for Anti-Measles Serum/Plasma, in both ELISA and PRNT / by Maureen Bentley et al. Geneva: World Health Organization; 2007 page 17 p. Report No.: WHO/BS/07.2076.
Disponible sur : <http://www.who.int/>

122. Cohen BJ, Parry RP, Doblas D, Samuel D, Warrener L, Andrews N, et al. Measles immunity testing: Comparison of two measles IgG ELISAs with plaque reduction neutralisation assay. *Journal of Virological Methods*. févr 2006;131(2):209-212.
123. Whittle HC, Aaby P, Samb B, Jensen H, Bennett J, Simondon F. Effect of subclinical infection on maintaining immunity against measles in vaccinated children in West Africa. *Lancet*. 9 janv 1999;353(9147):98-102.
124. Gendrel D, Chemillier-Truong M, Rodrique D, Raymond J, Bosco O, Saliou P, et al. Underestimation of the incidence of measles in a population of French children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. déc 1992;11(12):1156-1157.
125. Glass K, Grenfell BT. Waning immunity and subclinical measles infections in England. *Vaccine*. 28 sept 2004;22(29-30):4110-4116.
126. Shi J, Zheng J, Huang H, Hu Y, Bian J, Xu D, et al. Measles incidence rate and a phylogenetic study of contemporary genotype H1 measles strains in China: is an improved measles vaccine needed? *Virus Genes*. déc 2011;43(3):319-326.
127. Sanders R, Dabbagh A, Featherstone D. Risk analysis for measles reintroduction after global certification of eradication. *J. Infect. Dis*. juill 2011;204 Suppl 1:S71-77.
128. Répertoire interministériel des métiers de l'État. Deuxième édition.
Disponible sur : <http://rime.fonction-publique.gouv.fr/>
129. Rapport annuel sur l'état de la fonction publique 2010-2011. Ministère de la Fonction publique. France; 2011 page 575 p. Disponible sur : www.fonction-publique.gouv.fr
130. Ministère de la santé. Étude prospective des métiers sensibles de la fonction publique hospitalière. Tome 1, Facteurs d'évolution probables à moyen et long terme dans les champs sanitaire, social et médico-social publics impactant les ressources humaines et les organisations. Rennes: Éd. de l'École nationale de la santé publique; 2007.
131. Direction de la Communication du CHU de Nice. Chiffres clés 2011 du Centre Hospitalier Universitaire de Nice. 2012.
Disponible sur : <http://www.chu-nice.fr/images/pdf/chiffre2011.pdf>
132. Calendrier vaccinal 2006. *Bull Épidémiol Hebd*. 18 juill 2006;(29-30):211-217.
133. Calendrier vaccinal 2007. *Bull Épidémiol Hebd*. 24 juill 2007;(31-32):271-277.
134. Calendrier vaccinal 2008. *Bull Épidémiol Hebd*. 22 avr 2008;(16-17):131-138.
135. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du Haut conseil de la Santé Publique. *Bull Épidémiol Hebd*. 20 avr 2009;(16-17):147-161.
136. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif au délai à respecter entre l'administration d'immunoglobulines polyvalentes en post-exposition de la rougeole et du vaccin trivalent ROR. 16 avril 2002. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/>

ANNEXES

Annexe 1 : fiche de renseignement pour le diagnostic de la rougeole à partir d'un prélèvement salivaire (49).



Fiche de renseignements pour le diagnostic de la rougeole à partir d'un prélèvement salivaire

Procédure

- Effectuer un écouvillonnage de la muqueuse buccale (entre la joue et la gencive) à l'aide de l'embout en éponge jusqu'à ce qu'il soit bien imbibé de salive (cela peut prendre 1 minute)⁴.
- Remettre l'embout dans le tube plastique et bien refermer celui-ci.
- Indiquer le nom et le prénom du patient sur l'étiquette jointe et la coller sur le tube plastique. Mettre le tube dans la boîte de transport.
- Compléter la présente fiche et la joindre au prélèvement avant envoi au Centre National de Référence⁵ (CNR) dans l'enveloppe jointe.

Patient

Nom : Prénom : Sexe : ☐ M ☐ F
 Date de naissance : / ___ / ___ / ___ /
 Date de début d'éruption : / ___ / ___ / ___ / Date de la consultation médicale : / ___ / ___ / ___ /
 Date et heure du prélèvement : / ___ / ___ / ___ / à / ___ / h / ___ /

Médecin prescripteur (à compléter pour l'envoi des résultats)

Nom - Prénom :
 Adresse :
 CP : Ville :
 Téléphone : Fax :
 Courriel :@.....

Cachet

A compléter par le CNR

Date et heure d'arrivée du prélèvement au laboratoire : / ___ / ___ / ___ / à / ___ / h / ___ /

Recherche d'IgM salivaires réalisée : ☐ oui ☐ non
 Si oui, ☐ Positif ☐ Négatif ☐ autre (préciser)

Recherche d'IgG salivaires réalisée : ☐ oui ☐ non
 Si oui, ☐ Positif ☐ Négatif ☐ autre (préciser)

Détection d'ARN viral par RT-PCR : ☐ oui ☐ non
 Si oui, ☐ Positif ☐ Négatif ☐ autre (préciser)

Génotypage : ☐ oui ☐ non
 Si oui, résultat :

Conclusion du CNR : le / ___ / ___ / ___ /

.....

⁴ Les IgM étant présentes dans la salive à peu près en même temps que dans le sang, il est recommandé d'effectuer le prélèvement à partir du 3^{ème} jour de l'éruption. Si le prélèvement est plus précoce, une RT-PCR pourra être réalisée.

⁵ Laboratoire de virologie, CHU, Avenue Georges Clemenceau, 14033 Caen cedex Tél : 02 31 27 25 54 Fax : 02 31 27 25 57

Annexe 2 : formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'art. R.5121-150 (66).



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



N° 10011*03

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150

Art. L 5121-20 et R 5121-150 à R 5121-196 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'ANSM veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV

| | | | |
|--|---|--|--|
| Patient traité Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Prénom (première lettre) <input type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/> Antécédents / Facteurs favorisants : | Date de naissance <input type="text"/> ou Age <input type="text"/> Poids <input type="text"/> Taille <input type="text"/> | S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse. <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3 | Cachet du Praticien déclarant ou du Médecin désigné par le patient |
|--|---|--|--|

Produits

| Nom | Voie | Posologie | Début | Fin | Indication |
|-----|------|-----------|-------|-----|------------|
| 1 | | | | | |
| 2 | | | | | |
| 3 | | | | | |
| 4 | | | | | |
| 5 | | | | | |
| 6 | | | | | |

| | |
|---|---|
| Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N° Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N° | Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N° Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N° |
| En cas d'administration de : médicament dérivé du sang ▶ indiquer son N° <input type="text"/> | |
| Nom du prescripteur | Numéro de lot du produit |
| Service hospitalier dans lequel le produit a été administré | Pharmacie qui a délivré le produit |

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

| | | |
|---|---|---|
| Effet Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/> Date de survenue <input type="text"/> Durée de l'effet <input type="text"/> Nature et description de l'effet : utiliser le cadre CI-APRES | Gravité <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès | Evolution <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue |
|---|---|---|

Annexe 3 : dates clefs et évolution des recommandations vaccinales françaises pour la population générale concernant la vaccination anti-rougeoleuse selon le calendrier vaccinal.

| années | évolutions |
|-----------|---|
| 1963 | Découverte du vaccin contre la rougeole. |
| 1964 | Découverte du vaccin contre la rubéole. |
| 1966-1967 | Découverte du vaccin contre les oreillons. |
| 1966 | Vaccin monovalent contre la rougeole ROUVAX utilisé de manière sélective pour les adolescents ou les femmes en âge de procréer qui n'auraient pas acquis l'immunité contre la rougeole dans les suites d'une infection naturelle. |
| 1970 | vaccin monovalent contre la rubéole RUDIVAX utilisé de manière sélective pour les adolescents ou les femmes en âge de procréer qui n'auraient pas acquis l'immunité contre la rubéole dans les suites d'une infection naturelle. |
| 1981 | Vaccin bivalent RUDI-ROUVAX contenant une valence rougeole et une valence rubéole, utilisé chez les individus pour qui la vaccination anti-rougeoleuse et anti-rubéoleuse étaient recommandées. |
| 1983 | La vaccination anti-rougeoleuse et la vaccination anti-rubéoleuse sont introduites dans le calendrier vaccinal et recommandées à partir de 12 mois. |
| 1986 | La vaccination par le vaccin trivalent contenant les valences rougeole, oreillons et rubéole (ROR) est recommandée à partir de 12 mois. |
| 1989 | <i>Prise en charge à 70% du ROR.</i> |
| 1994 | <i>Prise en charge à 65% du ROR.</i> |
| 1990 | Première campagne d'information sur la rougeole destinée au grand public. |
| 1995 | Une dose de rattrapage par ROR est conseillée aux enfants de 6 ans qui n'auraient pas été vaccinés et sans antécédent d'une infection naturelle. |
| | Une dose de vaccin monovalent anti-ourlien aux garçons et filles de 11 à 13 ans qui n'auraient pas été vaccinés et sans antécédent d'une infection naturelle. |
| | Une dose de vaccin monovalent anti-rubéoleux aux filles de 11 à 13 ans en primo-vaccination ou revaccination. |
| 1996-1997 | Une dose de vaccin trivalent ROR entre 11 et 13 ans, soit de rattrapage , soit une 2^{de} dose . |
| 1998-1999 | 2^{de} dose de ROR entre 3 et 6 ans |
| 1999 | <i>Prise en charge à 100% du ROR.</i> |
| 2005 | 1^{re} dose à 12 mois et non plus à partir de 12 mois. |
| | 2^{de} dose entre 13 mois et 24 mois (respect d'un mois d'intervalle entre les 2 doses). |
| | Rattrapage ROR pour ceux nés entre 1980 et 1991: une dose. |
| | Rattrapage ROR pour ceux nés après 1991: au total 2 doses. |
| | Élaboration de la stratégie de la prophylaxie anti-rougeoleuse en cas de contact. |

Annexe 4 : évolution des recommandations vaccinales françaises pour les professions à risque concernant la vaccination anti-rougeoleuse selon le calendrier vaccinal (90,91,132–135).

| années | recommandations |
|--------------|--|
| 2005 | Sont concernées « les personnes de plus de 25 ans non vaccinées et sans antécédents de rougeole (ou dont l'histoire est douteuse) <i>et dont la sérologie est négative</i> , qui exercent les professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de rougeole grave[,] doivent recevoir une dose de vaccin trivalent » (souligné par l'auteur). |
| 2006 et 2007 | La formulation des recommandations étant reprise dans son intégrité et en particulier la limite d'âge, sont donc successivement incluses les personnes nées en 1981 puis en 1982. |
| 2008 | La limite d'âge est décalée à 28 ans au lieu de 25 ans, les personnes effectivement ciblées sont celles nées avant 1980. |
| 2009 | Le terme "les personnes nées avant 1980" lève tout doute. |
| 2011 | « Les personnes nées avant 1980, non vaccinées et sans antécédent connu de rougeole ou de rubéole, qui exercent des professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste, devraient recevoir une dose de vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole. Les personnes travaillant dans les services accueillant des patients à risque de rougeole grave (immunodéprimés) devraient être vaccinées en priorité. Les professionnels en charge de la petite enfance devraient aussi recevoir une dose de vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole. Pour l'ensemble de ces personnels dont les antécédents de vaccination ou de rougeole sont incertains, la vaccination peut être pratiquée sans qu'un contrôle sérologique préalable [ne] soit systématiquement réalisé. » |

Annexe 5 : liste des pôles du CHU de Nice avec leur code.

| pôles | intitulés des pôles |
|--------------|---|
| DI41 | TRAVAUX |
| DI42 | RESSOURCES |
| DI43 | MANAGEMENT - QUALITÉ |
| GCS1 | GCS CHU LENVAL |
| GCS2 | IUFC |
| MA31 | SANTÉ PUBLIQUE - T2A |
| MC01 | PEDIATRIE |
| MC02 | DIGESTIF ARCHET 2 |
| MC03 | OBSTETRIQUE / REPRODUCTION/ GYNECOLOGIE |
| MC04 | SPÉCIALITÉS MÉD. ARCHET 1 |
| MC05 | URGENCES ST ROCH |
| MC07 | NEUROSCIENCES CLINIQUES |
| MC08 | URO / NÉPHROLOGIE |
| MC09 | SPÉCIALITÉS MÉD. ET CHIR. HT PASTEUR |
| MC10 | ANESTHÉSIE RÉANIMATION |
| MC11 | GÉRONTOLOGIE |
| MC12 | TENDE |
| MC14 | CHIRURGIE RÉPARATRICE ET OSTÉOARTICULAIRE |
| MT21 | PHARMACIE |
| MT22 | IMAGERIE |
| MT23 | LABORATOIRES |
| MT24 | ODONTOLOGIE |
| MT32 | BLOCS - STÉRILISATION |

Annexe 6 : correspondances des grades avec le statut de soignant (S) ou non-soignant (NS).

| Fonction | GRADE |
|-----------------|-------------------------------------|
| NS | ADJOINT ADMINISTRATIF |
| NS | ADJOINT DES CADRES |
| NS | AGENT DE MAITRISE |
| NS | AGENT D'ENTRETIEN QUALIFIE |
| NS | AGENT MAITRISE |
| NS | AIDE DE LABORATOIRE |
| NS | AIDE DE PHARMACIE |
| NS | ANALYSTE |
| NS | ASSISTANT MEDICO ADMINISTRATIF |
| NS | ATTACHE ADMINISTRATION HOSPITALIERE |
| NS | CADRE DE SANTE |
| NS | CHEF DE PROJET |
| NS | CHEF DE SALLE |
| NS | CHEF D'EXPLOITATION |
| NS | CONSERVATEUR EN CHEF DU PATRIMOINE |
| NS | DIRECTEUR |
| NS | GESTIONNAIRE DE RESEAU |
| NS | INGENIEUR |
| NS | INTERVENANT EXTERIEUR |
| NS | MAITRE OUVRIER |
| NS | OUVRIER PROFESSIONNEL QUALIFIE |
| NS | PERMANENCIER |
| NS | PHARMACIEN |
| NS | PREPARATEUR DE TRAVAUX |
| NS | PREPARATEUR EN PHARMACIE |
| NS | PROGRAMMEUR SYSTÈME |
| NS | PUPITREUR |
| NS | TECHNICIEN DE LABORATOIRE |
| NS | TECHNICIEN DE MAINTENANCE |
| NS | TECHNICIEN EN HYPERBARIE |
| NS | TECHNICIEN SUPERIEUR |

| Fonction | GRADE |
|-----------------|---------------------------------|
| S | A.S.H QUALIFIE |
| S | AGENT MORTUAIRE |
| S | AIDE ELECTORADIOLOGIE |
| S | AIDE SOIGNANT |
| S | AIDE TECHNIQUE ELECTORADIOLOGIE |
| S | ASSISTANT SOCIO-EDUCATIF |
| S | AUXILIAIRE DE PUERICULTURE |
| S | CHAUFFEUR |
| S | CONDUCTEUR AMBULANCIER |
| S | DIETETICIEN |
| S | ELEVE AIDE-SOIGNANTE |
| S | ERGOTHERAPEUTE |
| S | ETUDIANT SOINS INFIRMIERS |
| S | INFIRMIER |
| S | INFIRMIER ANESTHESISTE |
| S | INFIRMIER DE BLOC OPERATOIRE |
| S | INFIRMIER PSYCHIATRIQUE |
| S | MANIPULATEUR ELECTORADIOLOGIE |
| S | MASSEUR-KINESITHERAPEUTE |
| S | MEDECIN |
| S | MINISTRE DU CULTE |
| S | MONITEUR EDUCATEUR |
| S | MONITEUR-EDUCATEUR |
| S | ORTHOPHONISTE |
| S | ORTHOPTISTE |
| S | PEDICURE PODOLOGUE |
| S | PSYCHOLOGUE |
| S | PSYCHOMOTRICIEN |
| S | SAGE-FEMME |
| S | STAGIAIRE INDEMNISE |

Intérêt de l'évaluation du statut immunitaire contre la rougeole des professionnels, présents et à venir, des établissements de santé : étude portant sur 1 824 contrôles d'immunité anti-rougeoleuse réalisés dans le cadre de l'activité du service de médecine et santé au travail du Centre Hospitalier Universitaire de Nice.

Christophe GARCHERY

142 p., 57 lég.

Th. Méd. : Nice-Sophia Antipolis; n° :

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

La littérature décrit des formes subcliniques de rougeole dont la fréquence serait conséquente dans les populations où est maintenue une couverture vaccinale suboptimale. Ces formes subcliniques participeraient à la circulation du virus de la rougeole (VR).

En 2008, a débuté en France une phase de recrudescence de la rougeole. La fréquence des cas sévères et des complications a entraîné une augmentation du nombre de cas hospitalisés.

Dans ce contexte, le personnel hospitalier, du fait de son activité professionnelle, est probablement plus exposé au VR que la population générale.

MÉTHODE

Nous avons analysé les résultats de 1 824 sérologies de rougeole réalisées chez des agents hospitaliers qui n'avaient pas satisfait aux recommandations vaccinales (RV-).

RÉSULTATS

La séroprévalence de la rougeole est très élevée chez les agents RV- : 95,6%. Elle augmente significativement avec l'ancienneté dans l'établissement.

La séroprévalence chez les soignants RV- nés avant 1980, les seuls ciblés par les recommandations vaccinales professionnelles, est de 97,9%.

La séroprévalence des agents RV- nés après 1980 est de 93,1%.

Il n'y a pas de différence significative de séroprévalence entre les soignants et les autres, ni selon le genre ou le pôle d'affectation.

DISCUSSION

La forte corrélation entre l'ancienneté et l'âge ne permet pas de dire dans quelle mesure le temps d'exposition est responsable de l'augmentation de séroprévalence observée.

Malgré l'absence de recommandations vaccinales professionnelles ciblant les non-soignants nés avant 1980 ou l'ensemble des agents nés après 1980, le risque d'exposition professionnelle à la rougeole en milieu hospitalier ne peut être ignoré par le médecin du travail.

En conséquence l'attitude qui semble la plus raisonnable, chez ces agents hospitaliers RV-, est la réalisation systématique d'une sérologie préalable à une recommandation éventuelle de vaccination. De même, c'est l'attitude qui paraît également raisonnable pour les soignants RV- nés avant 1980 du fait de leur forte séropositivité.

MOTS CLÉS : virus de la rougeole, **calendrier vaccinal, exposition** professionnelle, sérologie.

MESH TERMS : Measles virus, Immunization Schedule, Occupational Exposure, Serology.

JURY :

| | |
|-------------|---|
| Président : | Monsieur le Professeur Christian PRADIER |
| Membres : | Monsieur le Professeur Marc ALBERTINI |
| | Monsieur le Professeur Pierre-Marie ROGER |
| | Monsieur le Docteur Christophe CAPITAINE |

DATE DE SOUTENANCE : 4 avril 2013

ADRESSE DE L'AUTEUR : 24 chemin des Amandiers, 06 800 Cagnes-sur-Mer